

# Papel de las plaquetas en la arteriosclerosis

Ginés Escolar Albaladalejo

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Tesis presentada por

Ginés Escolar Albaladejo

Licenciado en Medicina por la Universidad de Barcelona  
para optar al grado de Doctor.

PAPEL DE LAS PLAQUETAS  
EN LA ARTERIOSCLEROSIS

Barcelona, Marzo 1983



Fig. 20. Dilatación aneurismática del arco aórtico. En el corazón se observan zonas con aspecto desvitalizado (zonas con un tono más pálido).

#### ESTUDIO HISTOLOGICO

A nivel aorta:

Se ha podido constatar la presencia de diversos grados de lesión desde leve infiltración lipídica a placas ateromatosas ulceradas.

La presencia de lípidos es fácilmente demostrable por colorantes de las grasas tipo Sudan (fig. 21).

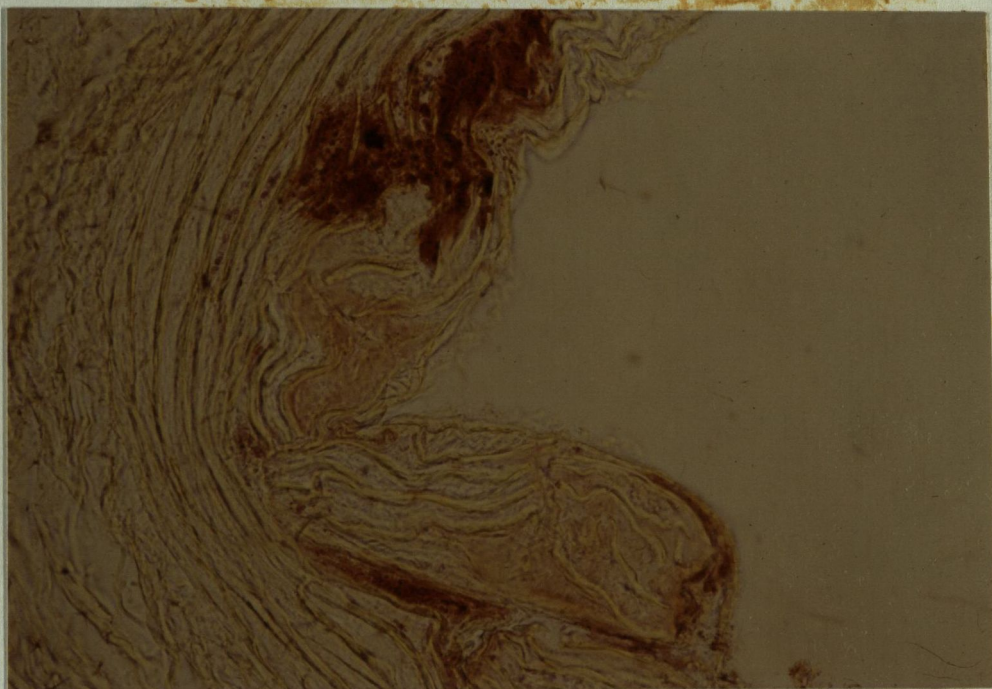


Fig. 21. Lesión ateromatosa. Los lípidos aparecen en color rojizo. Tinción de Sudán (Herxheimer) 500x.

El tejido elástico se halla severamente afectado y las tinciones específicas para los mucopolisacáridos muestran alteraciones de la naturaleza de la matriz fundamental (fig. 22).



Fig. 22. Alteración de la distribución de los mucopolisacáridos. (Mucopolisacáridos ácidos en azul, básicos y neutros en rojo). Tinción PAS-Azul Alcian. 120 x.

La proliferación de elementos celulares a nivel de la íntima es otra de las características histológicas fácilmente observables (fig. 23).

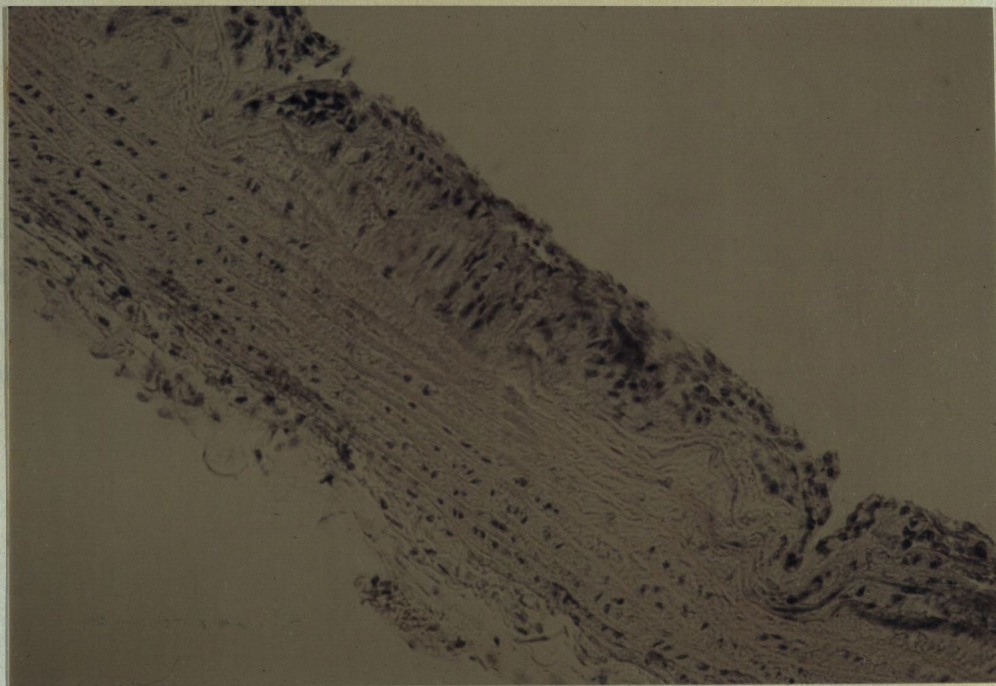


Fig. 23. Lesiones proliferativas en la aorta. Tinción Hematoxilina-Eosina. 220 X.

Con técnicas específicas para el Calcio, como el Rojo de Alizarina (fig. 24) pueden demostrarse calcificaciones (Miret 1981).

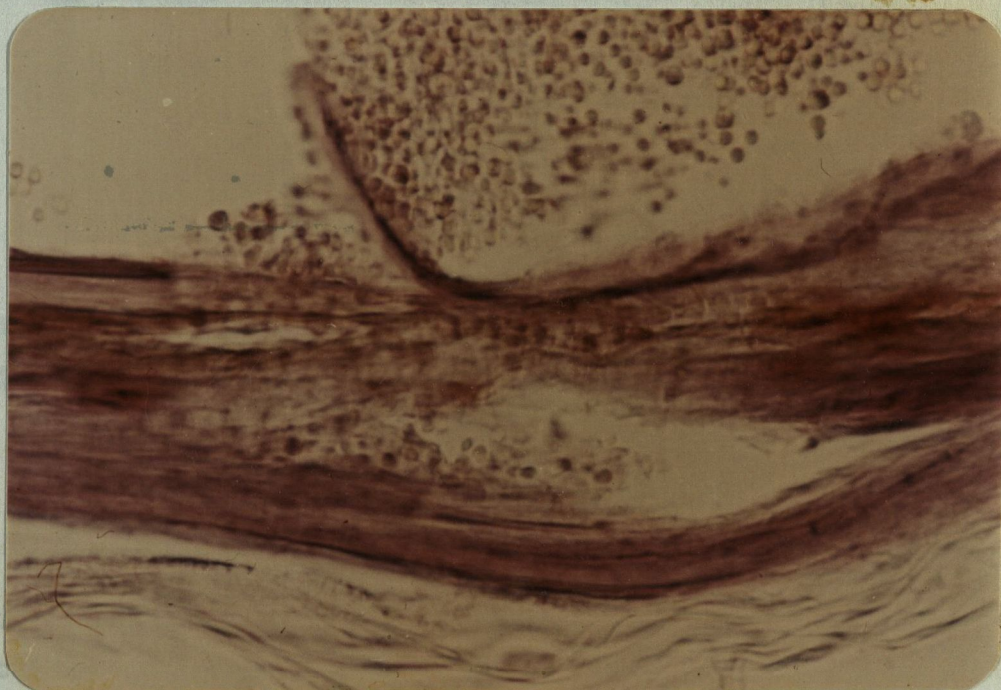


Fig. 24. Se aprecian zonas calcificadas en color rojo y un trombo sobre una zona de endotelio lesionada. Tinción Rojo de Alizarina. 400 X.

A nivel del corazón :

Se pueden observar lesiones a nivel de coronaria, en algunos casos se trata solo de proliferaciones que hacen relieve en la luz vascular, aunque lo más común es observar infiltraciones lipídicas que estrechan la luz vascular (ver fig.25). Estas formaciones recuerdan por su estructura las imágenes aportadas por Duguid (1948).

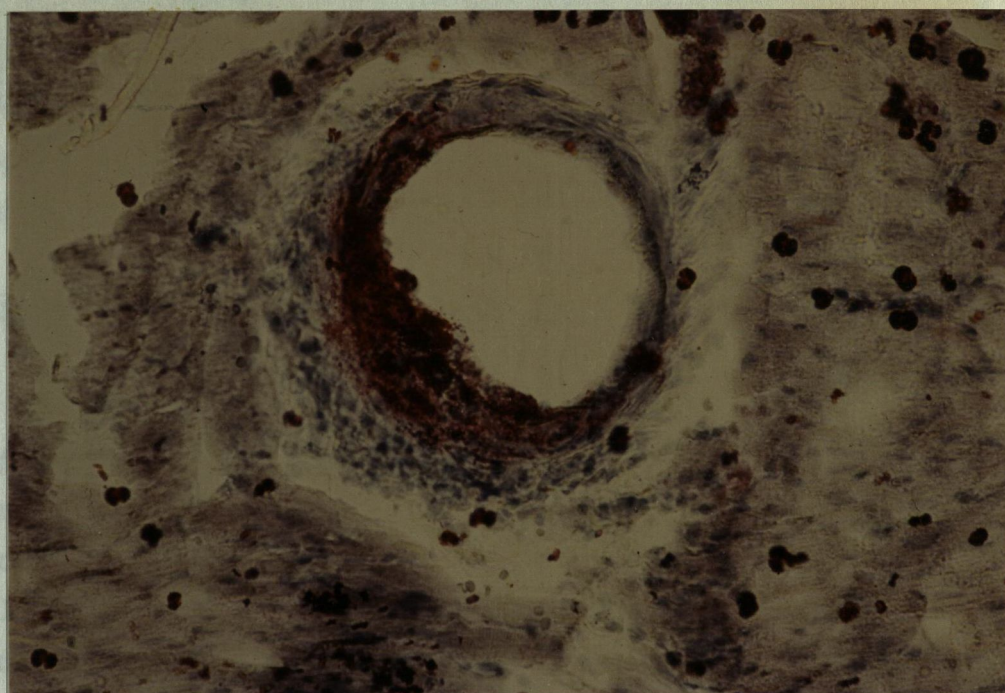


Fig. 25. Imagen ateromatosa en una arteria coronaria. Tinción Sudán (Herxheimer). 220 X.

En el miocardio las lesiones se corresponden con imágenes de infarto con degeneración del tejido muscular y procesos inflamatorios.

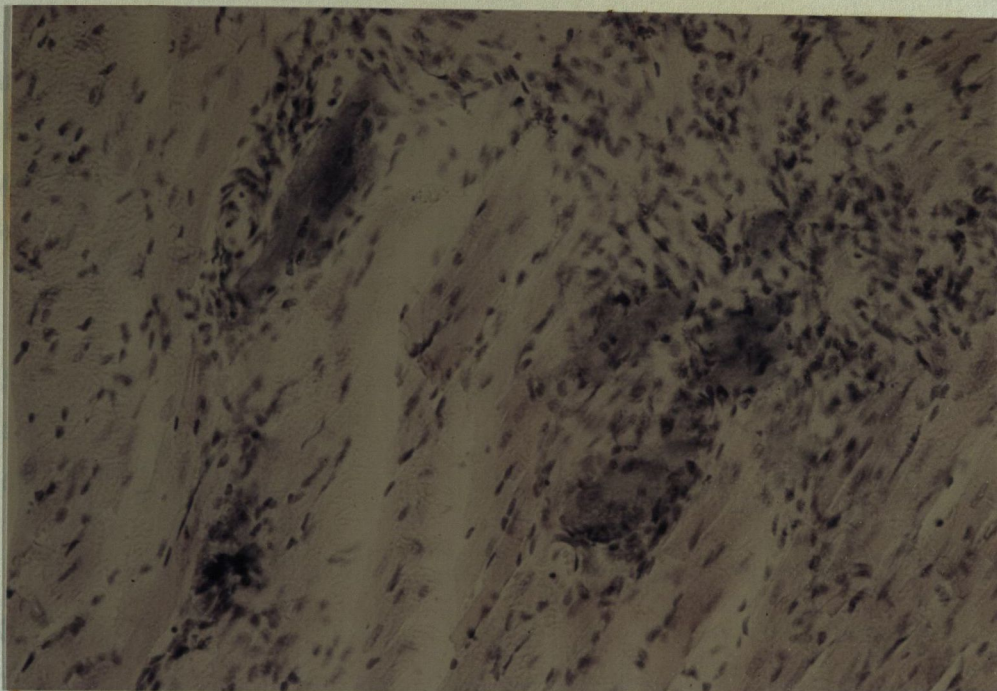


Fig. 26. A nivel de miocardio pueden verse zonas lesionadas. Tinción Hematoxilina-Eosina. 500 x.

#### SISTEMA HEMOSTATICO

El estudio del sistema hemostático de este modelo experimental, demuestra un aumento estadísticamente significativo en la actividad de la fracción en globulina, un incremento en los inhibidores de la fibrinolisis y un incremento en el índice de potencial trombotodinámico. Estos parámetros configuran un cuadro hemostático de predominio trombogénico. Badimón J.J. (1980). Badimón L. y Badimón J.J. (1981).

#### BIOQUIMICA LIPIDICA

La bioquímica lipídica de los animales a término ha sido estudiada por otro miembro del equipo: Badimón J.J. (Tesis doctoral 1980) encontrando una elevación altamente significativa de los niveles de Colesterol sérico que pasan de un valor medio de  $76 \pm 15$  mg./100 ml. en los animales

controles a  $646 \pm 210$  mg / 100 ml en los animales arterioscleróticos. Los triglicéridos séricos también están elevados con cifras de  $121 \pm 65$  mg / 100 ml respecto a los  $48 \pm 6$  mg / 100 ml de los animales control.

Existe también una disminución altamente significativa en la proporción de Colesterol transportado por las HDL pasando de un 86,7 % en los animales controles a un 18,6 % en los animales arterioscleróticos.

Los niveles de B-lipoproteínas (fracción VLDL) están significativamente incrementadas en animales arterioscleróticos con un 63,3 % respecto al 16,9 % que se obtiene en el grupo control.

En resumen los datos expuestos configuran un modelo de arteriosclerosis que demuestra lesiones, características bioquímicas y hemostáticas similares a las humanas.

**2.3.2. RESULTADOS POR TIEMPOS DE  
OBSERVACION**

**2.3.2.1. Control**

RECuento DE PLAQUETAS

Momento de la observación: Control.

	Peso	Ht%	Plaquetas/mm <sup>3</sup>
	220	42	920.000
	235	43	785.000
	220	41	860.000
	233	40	780.000
	238	42	790.000
	235	40	680.000
	217	40	910.000
	241	41	830.000
	220	41	820.000
	245	41	792.000
n	10	10	10
X	230'4	41'1	816.700
σ	+10'2	+0'99	+69.761
t			

TABLA N<sup>o</sup> 7 : Peso, hematocrito y recuento de plaquetas por mm<sup>3</sup> de sangre de ratas en el momento de la inducción de arteriosclerosis que se indica en la parte superior de la tabla.

## COMPORTAMIENTO DE LAS PLAQUETAS FRENTE AL ADP

Momento de la observación: Control.

	0'23 $\mu$ M	0'46 $\mu$ M	0'93 $\mu$ M	1'78 $\mu$ M
	15	42	69	77
	15	60	74	77
	31	48	76	88
	22	49	69	85
	27	53	71	84
	20	36	74	77
	14	46	80	89
	18	52	70	84
	23	51	77	82
	26	49	70	83
n	10	10	10	10
$\bar{X}$	21'1	48'6	73	82'6
$\sigma$	<u>+5'74</u>	<u>+6'46</u>	<u>+3'8</u>	<u>+4'4</u>
			-	

TABLA N<sup>o</sup> 8 : Agregación máxima en % al ADP: 0'12, 0'23, 0'46, 0'93 y 1'78  $\mu$ M en PRP de animales en el momento de la inducción de arteriosclerosis que se indica en la parte superior de la tabla.

## SENSIBILIDAD DE LAS PLAQUETAS AL ADP

Momento de la observación: Control.

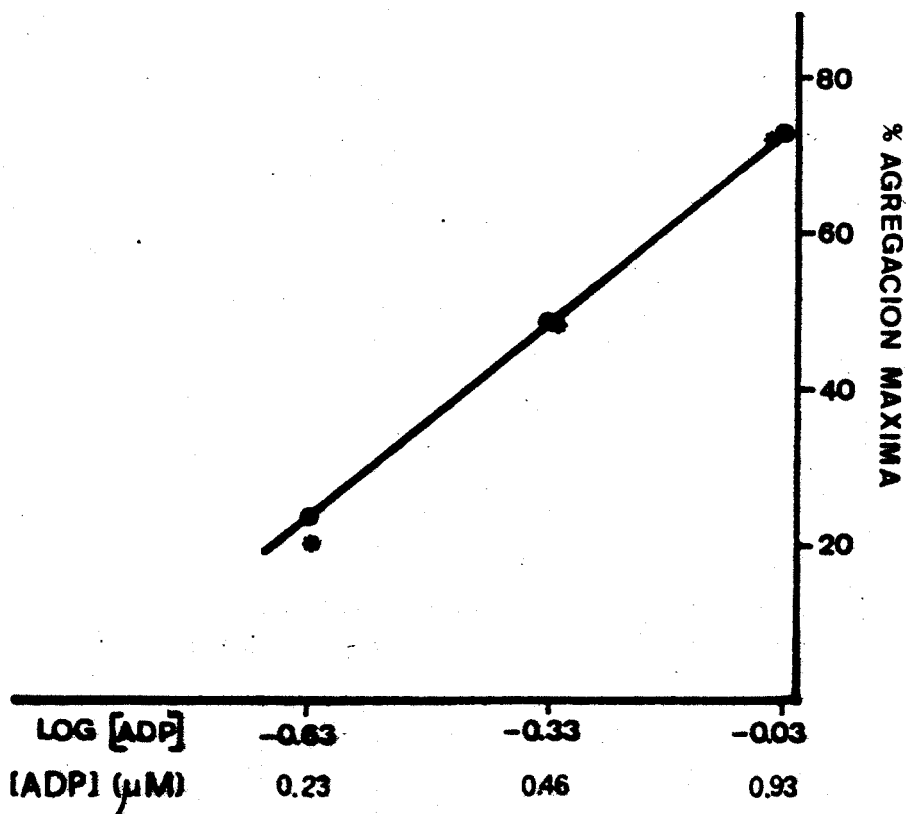


FIGURA N<sup>o</sup> 27: Se representan los valores de la agregación máxima (A.M.) obtenidos frente a las diferentes concentraciones de ADP.

## COMPORTAMIENTO DE LAS PLAQUETAS FRENTE AL COLAGENO

Momento de la observación: Control.

50 $\mu$ g/ml	A.M.	t.(seg)
	62	38
	62	28
	50	28
	44	36
	45	28
	44	34
	64	39
	64	50
	53	52
	51	38
n	10	10
$\bar{X}$	53'9	37'1
$\sigma$	<u>+8'39</u>	<u>+8'51</u>
t		

TABLA N<sup>o</sup> 9: Agregación máxima (A.M.) y tiempo de latencia obtenidos por adición de colágeno a PRP de animales en el momento de inducción de la arteriosclerosis que se señala en la parte superior de la tabla. La A.M. está expresada en %, el tiempo de latencia en segundos.

## PRODUCCION DE PROSTACICLINA

Momento de la observación: Control.

	INCUBACION			Peso mg.
	3 min.	10 min.	30 min.	
	79	12	58	50
	72	17	65	57
	80	71	68	52
	65	67	45	43
	69	58	95	60
	46	37	35	41
	75	49	76	61
	71	48	58	41
n	8	8	8	8
$\bar{X}$	69'6	44'8	62'5	50'6
$\sigma$	10'76	21'68	18'43	8'29
$\epsilon$	38	9'35	6'51	2'93

TABLA N° 10: Agregaciones máximas frente al ADP 0'93  $\mu$ M en PRP de animales a los que previamente se añade 10  $\mu$ l de incubado de anillo aórtico.

VALORACION DE LA ACTIVIDAD ANTIAGREGANTE DE LA PROSTACICLINA

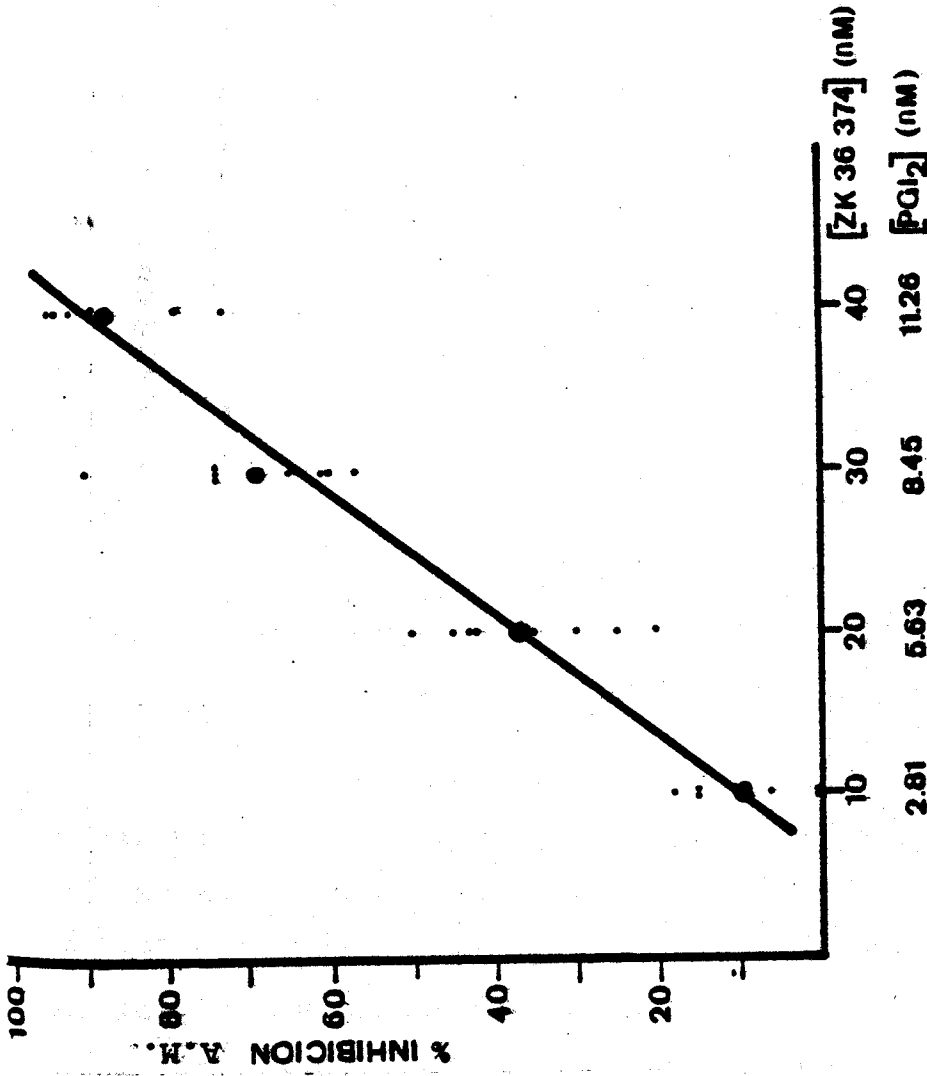


FIG. Nº 28: Gráfica de la relación dosis/efecto obtenida con un análogo sintético de la prostaciclina (ZK 36 374). Las concentraciones vienen expresadas en nM/l de PRP. (Ver pg. 139 del apartado Material y Métodos)

PRODUCCION DE PROSTACICLINA ( $\text{PGI}_2$ )

Momento de la observación: Control

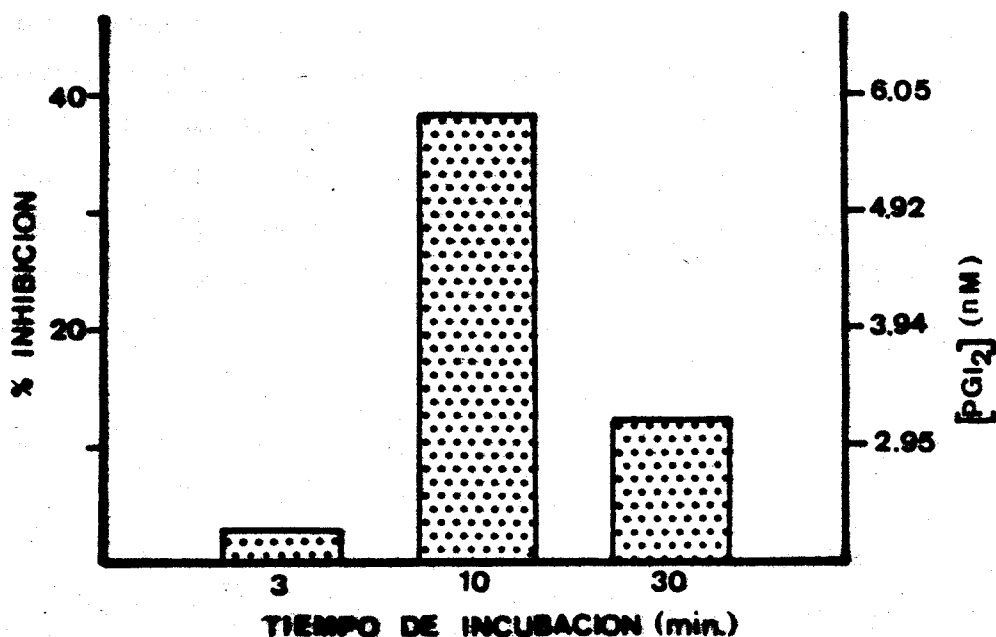


FIGURA N<sup>o</sup> 29: La altura de las barras representa la producción media de sustancias  $\text{PGI}_2$  "like" por anillos de arco aórtico a los 3, 10 y 30 minutos de incubación.

Los resultados vienen doblemente referidos:

- Como porcentaje de inhibición sobre la agregación máxima del testigo (ADP  $0,93 \mu\text{M}$ ) que se realiza sistemáticamente en cada serie de determinaciones. (El valor medio de la AM para ADP  $0,93 \mu\text{M}$  es 71,1%).
- Como concentración nM de prostaciclina obtenida por interpolación de los porcentajes de inhibición en la curva patrón realizada con  $\text{PGI}_2$  sintética.

## OBSERVACIONES INDIVIDUALES M.E.S.

Momento de la observación: Control.

## RATA 1

Se observa un endotelio íntegro y uniforme. Los núcleos hacen una ligera prominencia en la luz vascular. Aisladamente puede verse algún elemento forme, casi siempre glóbulos rojos, no se observan plaquetas. En algunos puntos son visibles las uniones interendoteliales. A gran aumento, se observa la superficie endotelial con algunas rugosidades, - también son visibles orificios (poros) y partículas redondeadas (vesículas).

## RATA 2

Endotelio con aspecto normal. La imagen es muy similar a la rata 1. En las zonas de bifurcación, aparecen elementos formes de la serie blanca en número aumentado. En uno de cada 10 campos (500x) aparecen plaquetas aisladas o en grupos, depositadas sobre el endotelio. Parece que algunos de los grupos de plaquetas pueden estar en relación con zonas de recambio endotelial.

## RATA 3

El endotelio presenta un aspecto normal. No aparecen plaquetas o elementos formes en cantidad apreciable. La imagen que se observa es similar a la de la rata 1.

## EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

Momento de la observación: Control

Rata nº: 1

Arco aórtico:

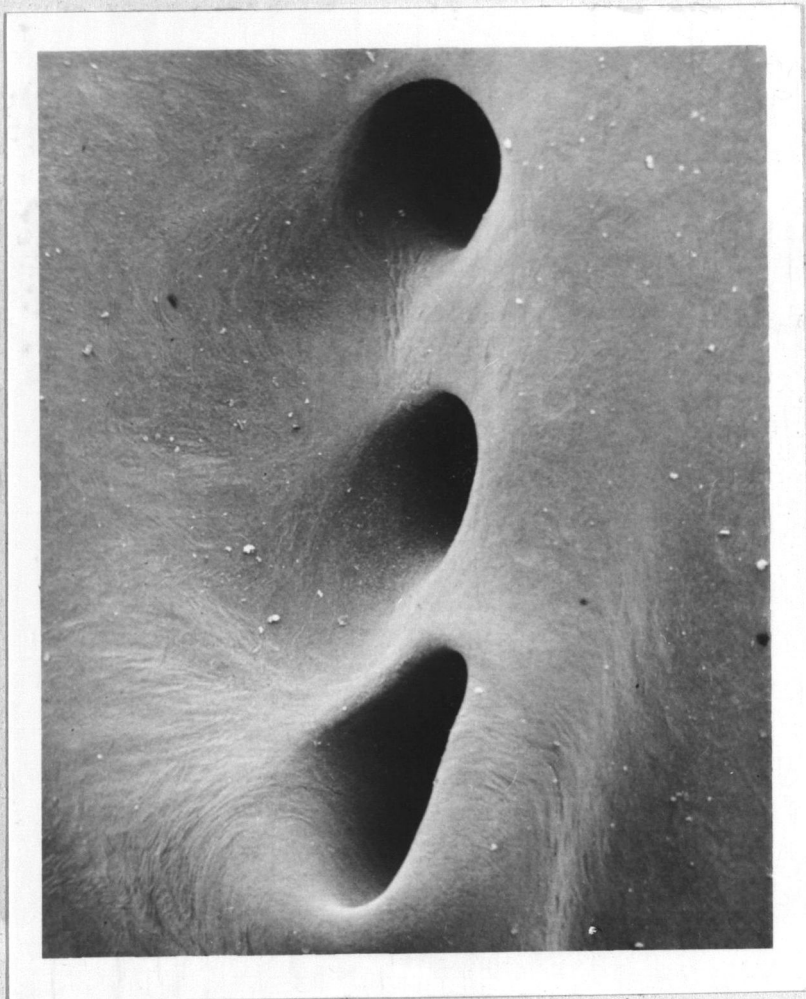


Fig. 30. Aspecto del arco aórtico a bajo aumento.

20 x

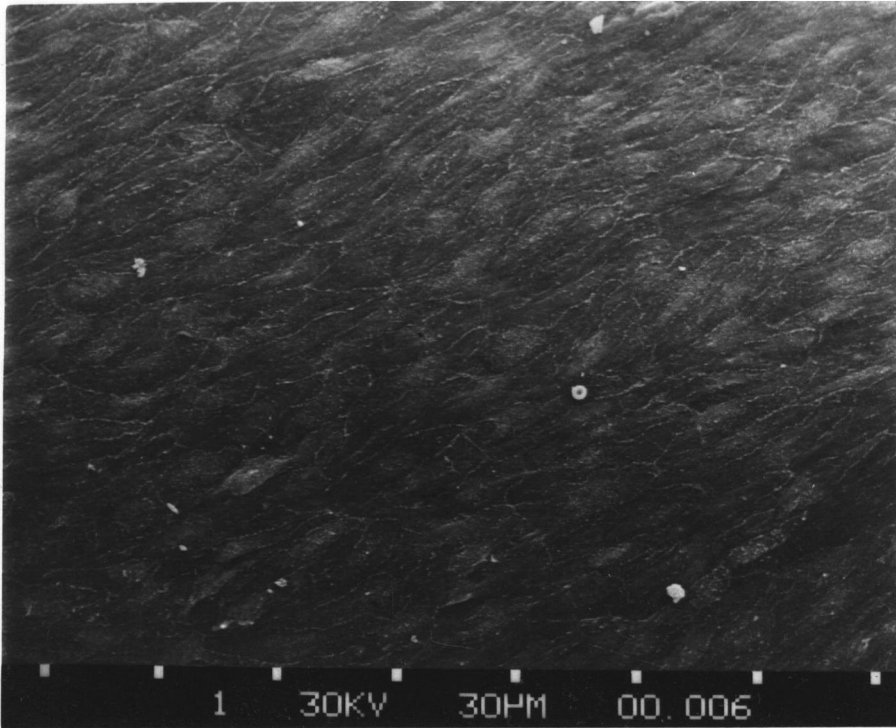
## EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

Momento de la observación: Control

Rata nº: 3

Arco aórtico:

Fig. 31. Aspecto del endotelio en una visión casi frontal. Pueden verse los límites celulares y algún glóbulo rojo. 550 x



## EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

Momento de la observación: Control

Rata nº: 3

Arco aórtico:

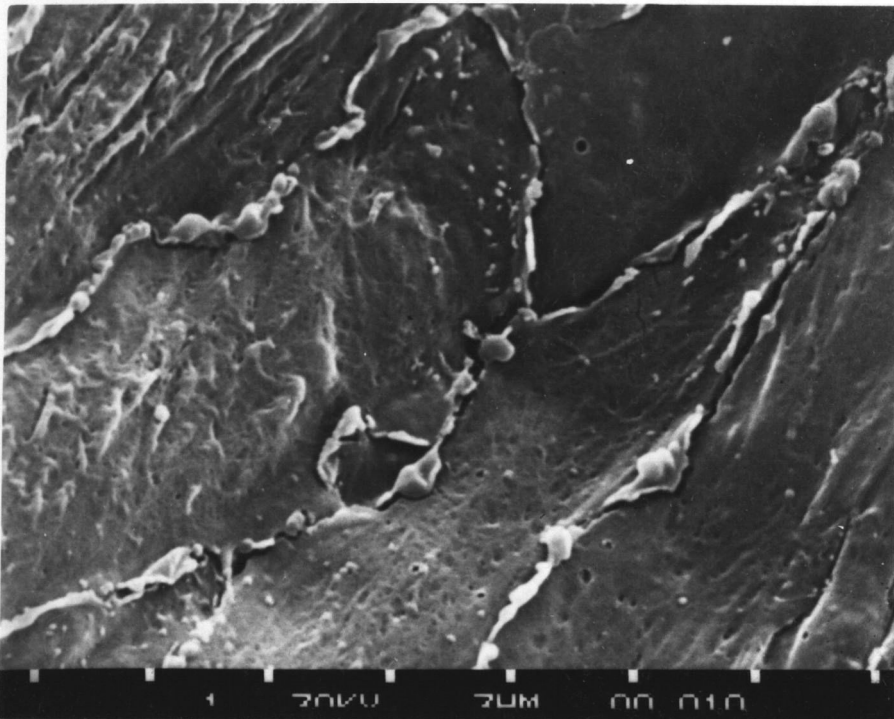


Fig. 32. Detalle de la foto anterior. Se distinguen las zonas de unión entre células endoteliales. Se pueden ver también los poros y microvesículas. 2500 x

## EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

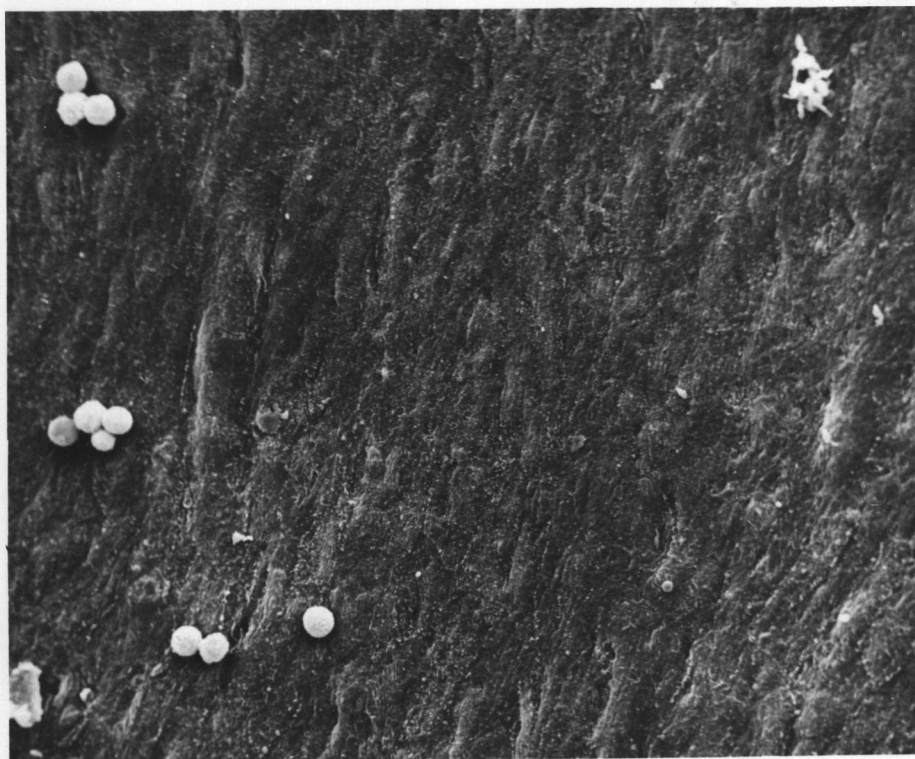
Momento de la observación: Control

Rata nº: 2

Arco aórtico:

Fig. 33. Aspecto general del endotelio a bajo aumento. En el margen izquierdo (zona próxima a una bifurcación), se observan varias agrupaciones de leucocitos. En el vértice superior derecho se puede ver un grupo de plaquetas.

550 x



Detalle de un grupo de plaquetas sobre una zona de endotelio normal.

500 x

## EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

Momento de la observación: Control

Rata nº: 2

Arco aórtico:

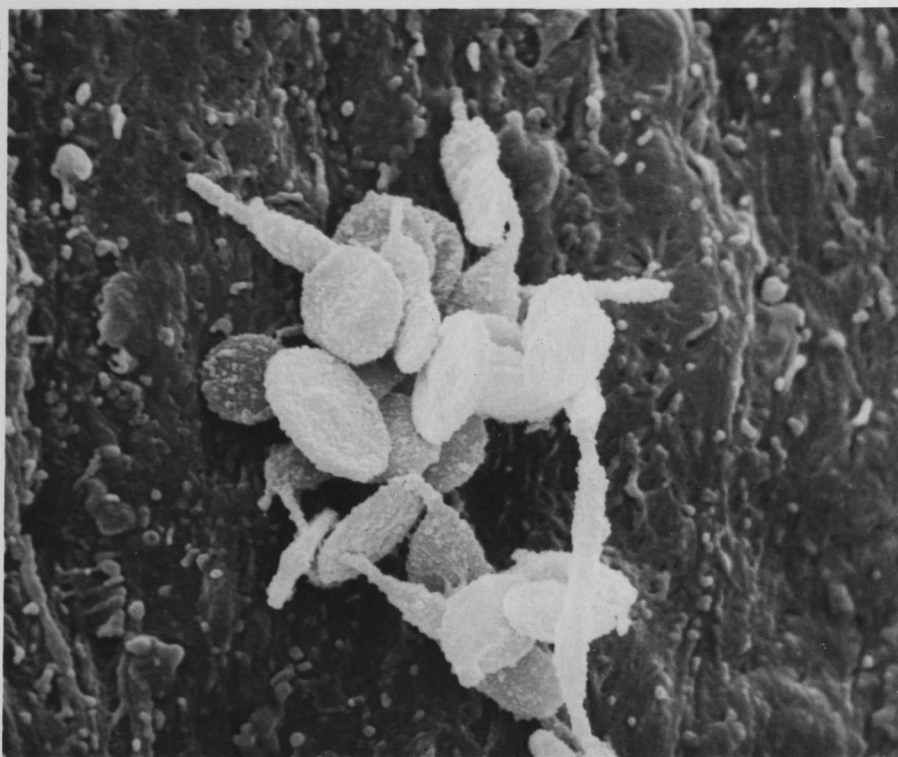


Fig. 34. Detalle del grupo de plaquetas sobre una zona de endotelio aparentemente normal.

5000 x

## EVALUACION DE LAS OBSERVACIONES INDIVIDUALES

Momento de la observación: Control

x		RATA 1	RATA 2	RATA 3
20 a 500	LUZ VASCULAR	N	N	N
	LESION FIBROSA	-	-	-
	LESION ATEROMATOSA	-	-	-
500 a 1000	RELIEVE NUCLEAR	N	N	N
	ENDOTELIO	N	N	N
	ALTERACIONES DE LA SUPERFICIE	-	-	-
	PERDIDA DE ELEMENTOS	-	-	-
	PLEGAMIENTOS	-	-	-
	HEMATIES	+	-	-
	LEUCOCITOS	+	+	
>5000	PLAQUETAS	-	+	-
	TROMBOS	-	-	-
	CELULAS ENDOTELIALES	N	N	N
	UNIONES INTERCELULARES	N	N	N
	VESICULAS / POROS	N	N	N
	OBSERVACIONES			

N (Normal)      Alt. (Alterado)

Grado de afectación o participación:-

No hay

+ Ligeró

++ Moderado

+++ Intenso