

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) 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) 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) 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

2.3.2.6. D i e z d i a s

RECUENTO DE PLAQUETAS

Momento de la observación: 10 días.

	Peso	Ht%	Plaquetas/mm ³
	202	41	900.000
	178	43	680.000
	200	42	800.000
	170	41	800.000
	188	42	800.000
	174	42	910.000
	163	44	900.000
	197	42	950.000
	208	40	1.010.000
	195	41	850.000
n	10	10	10
X	187'5	41'8	864.000
σ	+15'3	+1'13	+96.747
t	-	1'466	1'2540
		N.S.	N.S.

TABLA N^o 27 : Peso, hematocrito y recuento de plaquetas por mm³ de sangre de ratas en el momento de la inducción de arteriosclerosis que se indica en la parte superior de la tabla.

PRODUCCION DE PROSTACICLINA

Momento de la observación: 10 días.

	INCUBACION			Peso mg.
	3 min.	10 min.	30 min.	
	64	28	34	43
	26	29	19	49
	77	53	59	48
	42	70	69	59
	73	52	64	57
	78	85	64	55
	68	56	60	50
	60	35	52	44
n	8	8	8	8
\bar{X}	61	51	52'6	50'62
σ	18'26	20'05	17'31	5'87
ϵ	6'45	7'09	6'12	2'07
	N.S.			

TABLA N^o 28: Agregaciones máximas frente al ADP 0'93 μ M en PRP de animales a los que previamente se añade 10 μ l de incubado de anillo aórtico.

PRODUCCION DE PROSTACICLINA (PGI_2)

Momento de la observación: 10 días.

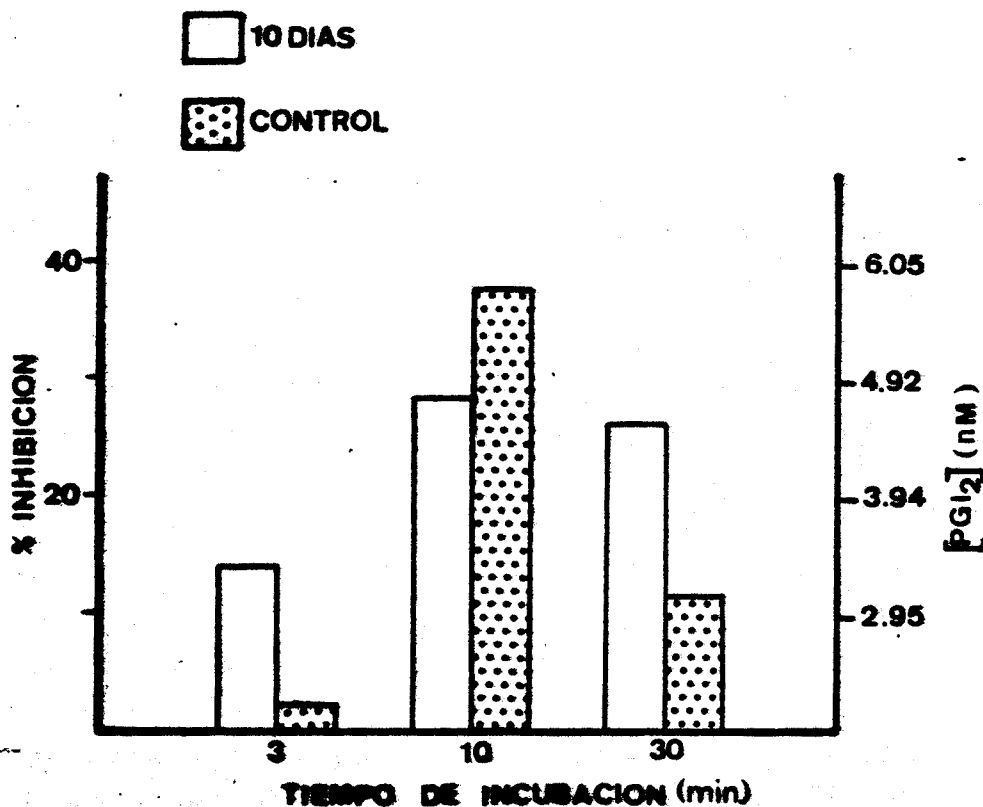


FIGURA N^o 62: La altura de las barras representa la producción media de sustancias PGI_2 "like" por anillos de arco aórtico a los 3, 10 y 30 minutos de incubación.

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 PGI_2 sintética.

OBSERVACIONES INDIVIDUALES M.E.S.

Momento de la observación: 10 días.

RATA 1

Las lesiones son muy evidentes incluso a 25 aumentos, observándose zonas elevadas junto a profundos plegamientos. A mayores aumentos las imágenes resultan complejas, notándose un aumento del relieve nuclear junto a la presencia ya habitual de leucocitos. Existe pérdida de elementos celulares. En algunas zonas parece como si el endotelio se observase abultado por fenómenos proliferativos situados en el subendotelio. A gran aumento, la superficie endotelial se muestra muy alterada.

RATA 2

Endotelio muy afectado con aparición del plegamientos y elevaciones mucho más evidentes en los cuadrantes 9 y 10. A mayor aumento, se aprecia una gran participación de elementos blancos que en ocasiones aparecen sobre zonas con pérdida de endotelio. En algunos casos se observa la aparición de proyecciones procedentes de células situadas en las zonas lesionadas. Estas proyecciones podrían estar relacionadas con fenómenos quimiotácticos.

A gran aumento se observan finos depósitos de forma esférica sobre la superficie de las células endoteliales.

RATA 3

Estructura del endotelio muy alterada. Abundante presencia de leucocitos en general localizados en proximidades de las zonas lesionadas. El resto de la imagen guarda gran similitud con las dos aortas anteriormente descritas.

EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

Momento de la observación: 10 días

Rata nº: 1

Arco aórtico:

Fig. 64. Detalle de una zona gravemente lesionada.
pueden verse grandes plaquetas.



Fig. 63. Se observa una extensa zona lesionada en el inicio del arco aórtico. 25 x

EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

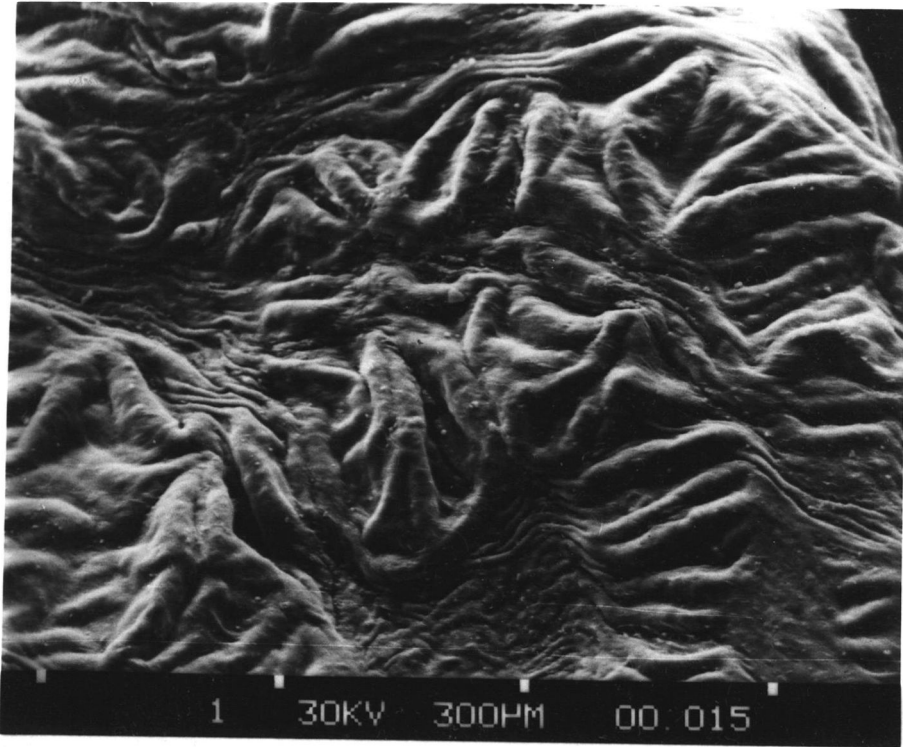
Momento de la observación: 10 días

Rata nº: 2

Arco aórtico:

Fig. 64. Detalle de una zona gravemente afectada,
pueden verse grandes plegamientos.

100 x



EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

Momento de la observación: 10 días

Rata nº: 1

Arco aórtico:

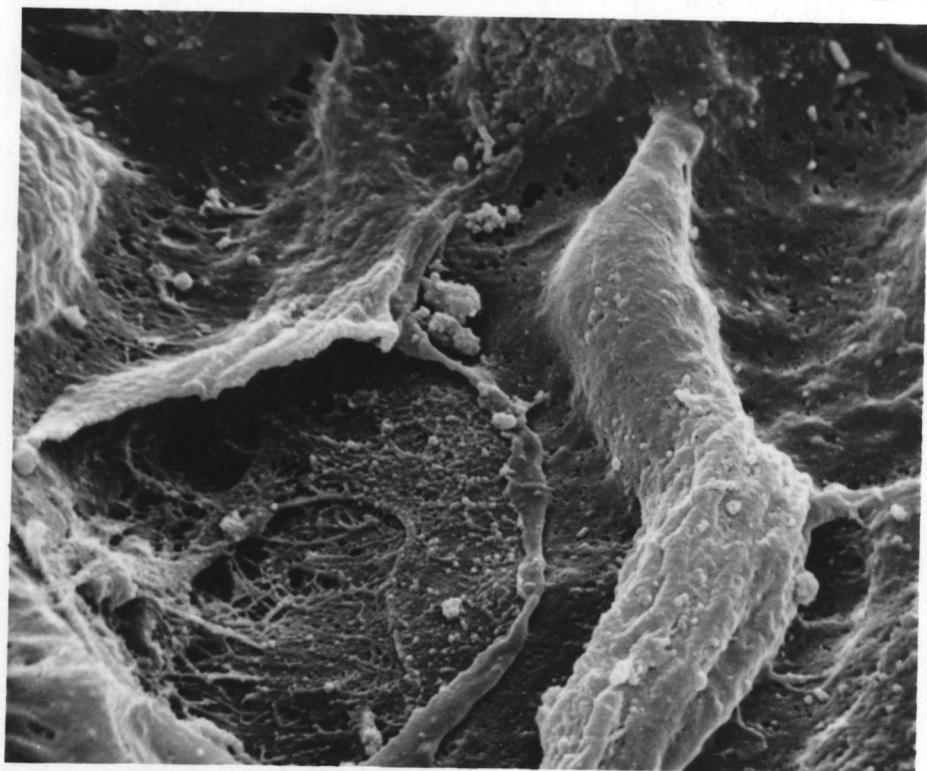


Fig. 65. Zona en la que falta una célula endotelial
y en cuyo fondo aparece el tejido conjun-
tivo subendotelial. 6000 x

EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

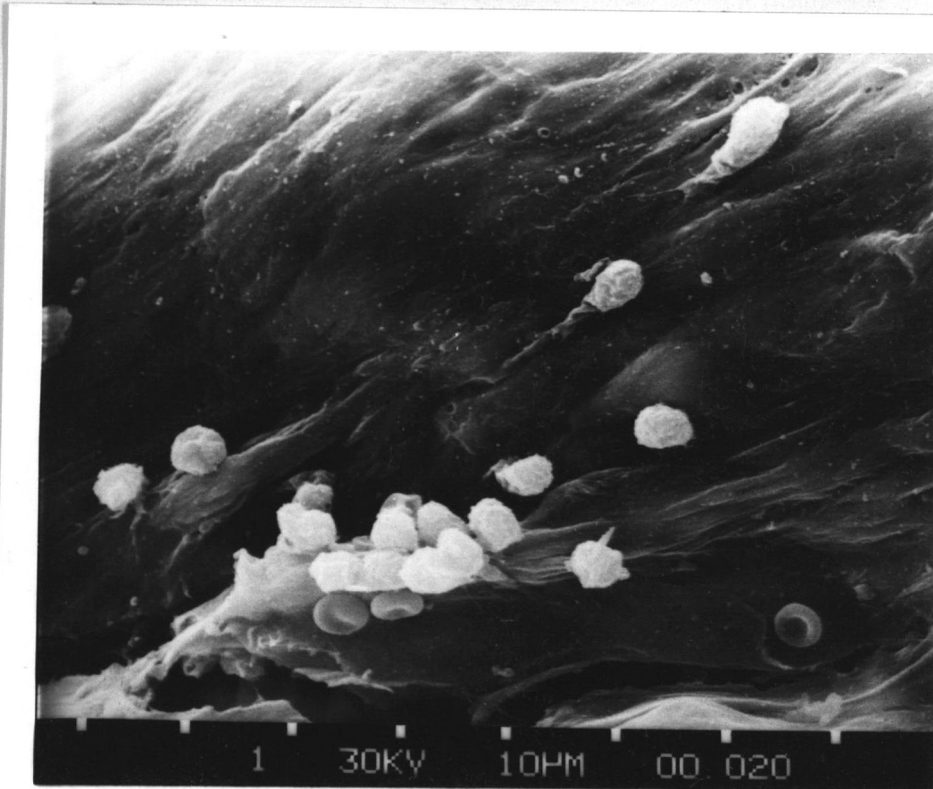
Momento de la observación: 10 días

Rata nº: 2

Arco aórtico:

Fig. 66. Se aprecian numerosos leucocitos y algún glóbulo rojo sobre una zona con grandes plegamientos.

1250 x



EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

Momento de la observación: 10 días

Rata nº: 2

Arco aórtico:

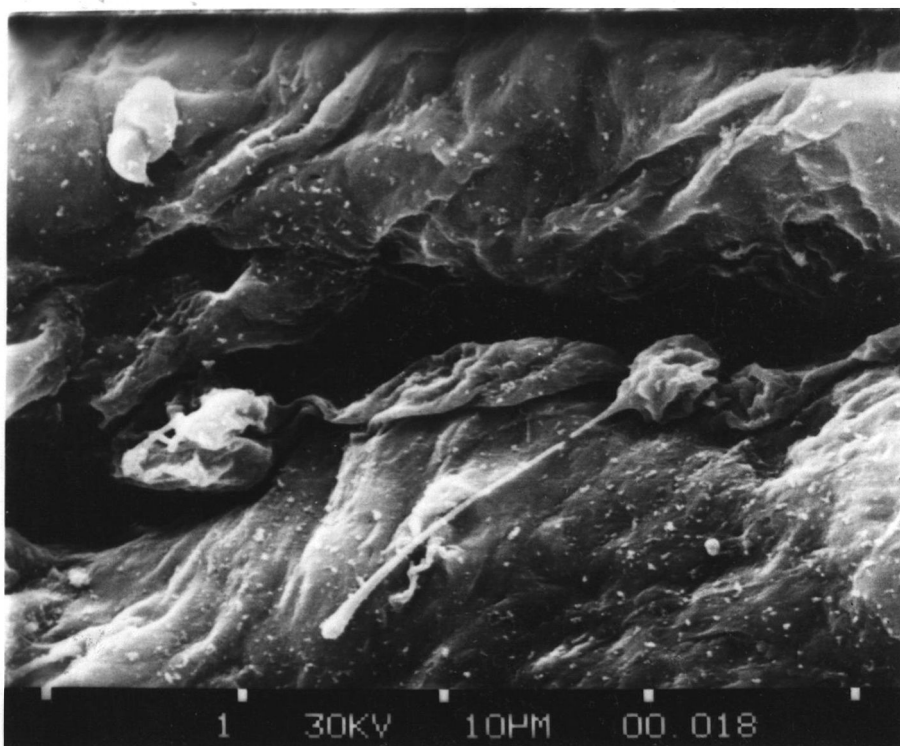


Fig. 67. Elemento celular emitiendo una prolongación de casi 15 μm . de largo. Este elemento se encuentra en una zona de grandes pliegues.

2500 x

EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

Momento de la observación: 10 días

Rata nº: 3

Arco aórtico:

Fig. 68. Expansiones emitidas posiblemente por un elemento que está migrando a través del endotelio.

5000 x

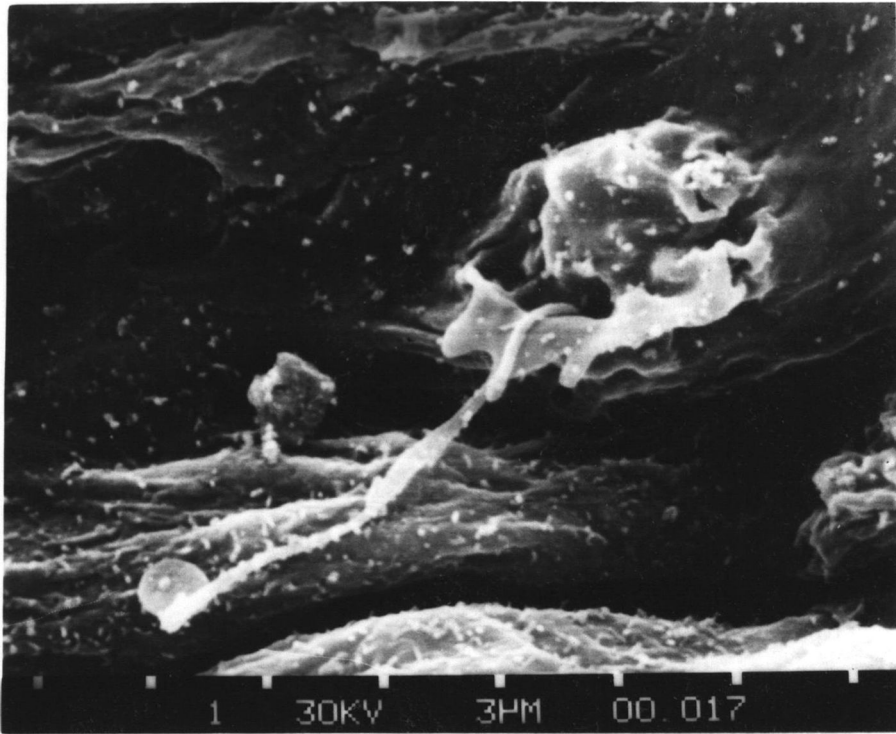


Fig. 68. Detalle de una zona de migración celular
muy conservada. El elemento que migra
tiene un aspecto de célula que
está en un estado de migración
abundante presente de filopodia.

EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

Momento de la observación: 10 días

Rata nº: 3

Arco aórtico:

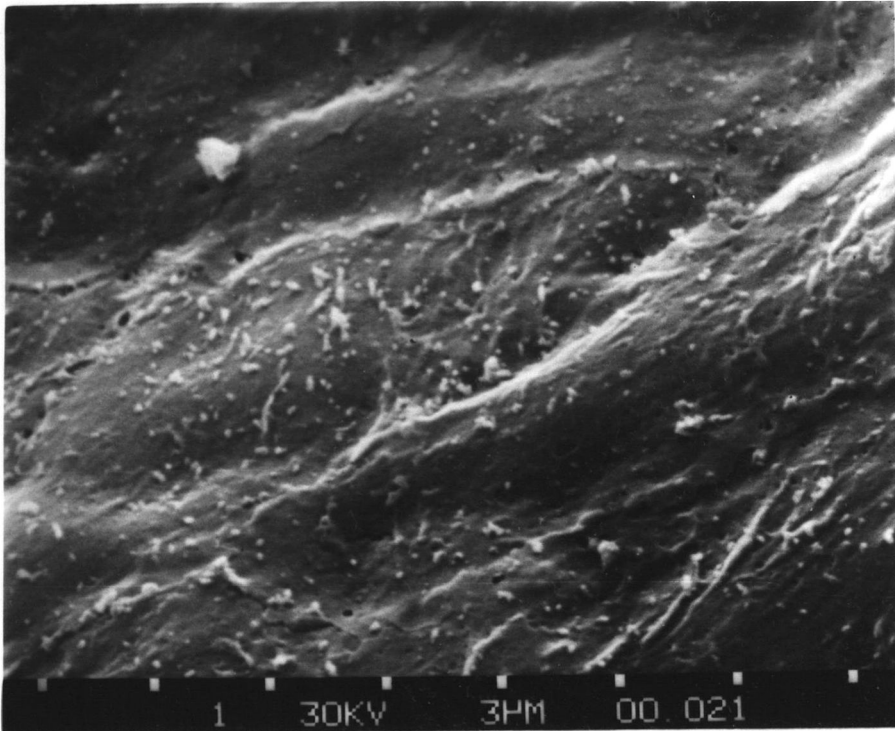


Fig. 69. Detalle de una zona de endotelio aparentemente conservada. El aspecto de la superficie es inerte, sin embargo contrasta la abundante presencia de microvesículas.

5000 x

EVALUACION DE LAS OBSERVACIONES INDIVIDUALES

Momento de la observación: 10 días.

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

N (Normal) Alt. (Alterado)

Grado de afectación o participación:-

No hay
+ Ligero
++ Moderado
+++ Intenso

2.3.2.7. Quince dias

RECUENTO DE PLAQUETAS

Momento de la observación: 15 días.

	Peso	Ht%	Plaquetas/mm ³
	190	41	1.080.000
	175	42	840.000
	190	39	760.000
	160	40	1.020.000
	174	41	990.000
	165	37	1.050.000
	150	43	1.030.000
	170	41	910.000
	186	41	814.000
	189	40	815.000
n	10	10	10
X	174'9	40'5	930.900
σ	<u>+13'9</u>	<u>+1'64</u>	<u>+116.740</u>
t	-	0'984	2'655
		N.S.	P<0'001*

* Respecto a los valores del grupo control.

TABLA N^o 29: Peso, hematocrito y recuento de plaquetas por mm³ de sangre de ratas en el momento de la inducción de arteriosclerosis que se indica en la parte superior de la tabla.

PRODUCCION DE PROSTACICLINA

Momento de la observación: 15 días.

	INCUBACION			Peso mg.
	3 min.	10 min.	30 min.	
	40	27	41	59
	82	36	79	47
	47	58	68	48
	60	14	57	55
	65	55	53	59
	68	35	55	59
	46	50	73	45
	83	81	76	41
n	8	8	8	8
\bar{X}	61'3	44'5	62'7	52'44
σ	16'26	20'88	13'27	7'19
ϵ	5'75	7'38	4'69	2'39
	N.S.			

TABLA N^o 30: Agregaciones máximas frente al ADP 0'93 μ M en PRP de animales a los que previamente se añade 10 μ l de incubado de anillo aórtico.

PRODUCCION DE PROSTACICLINA (PGI_2)

Momento de la observación: 15 días

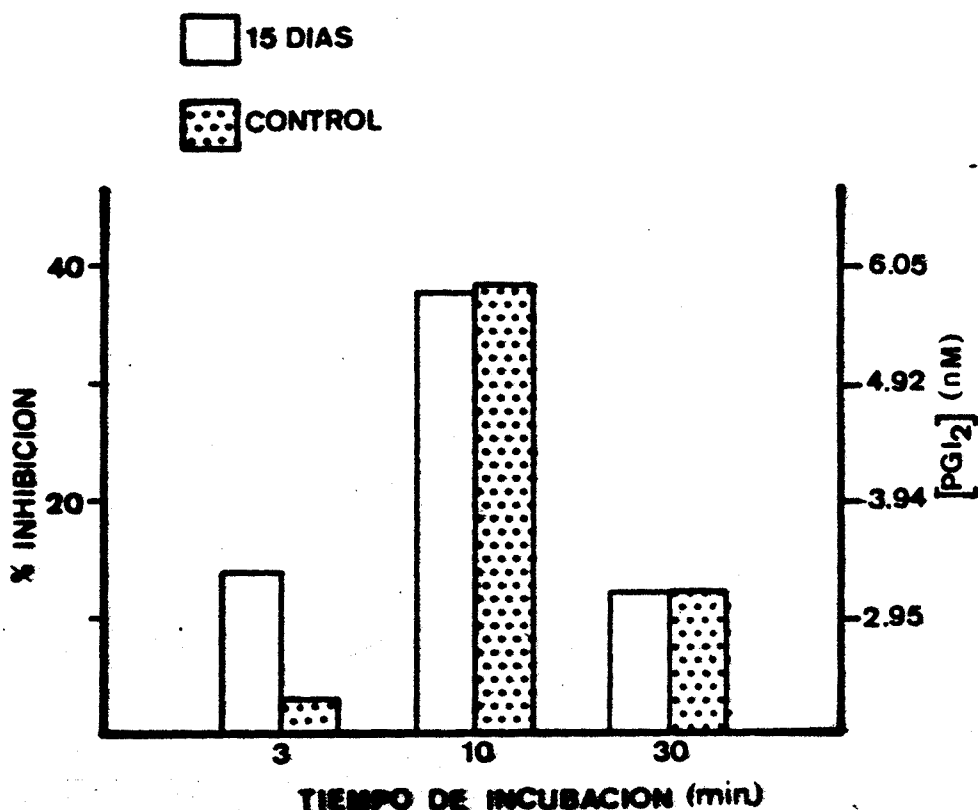


FIGURA N^o 70: La altura de las barras representa la producción media de sustancias PGI_2 "like" por anillos de arco aórtico a los 3, 10 y 30 minutos de incubación.

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 PGI_2 sintética.

úlceras, en cuyo fondo pueden distinguirse elementos sanguíneos. La presencia de células blancas de la sangre no es tan importante como en las aortas anteriormente descritas, pero sigue siendo notable.

Con grandes aumentos, aparecen partículas esféricas (gotículas lipídicas) sobre algunas áreas del endotelio, sin que se pueda establecer ninguna relación entre la aparición de estos fenómenos y su localización.

OBSERVACIONES INDIVIDUALES M.E.S.

Momento de la observación: 15 días.

RATA 1

Importante alteración del endotelio. Se distinguen dos tipos de lesión: unas elevadas (ateromatosas), otras de primidas (fibrosas) mucho menos frecuentes y de menor tamaño. Las lesiones descritas asientan preferentemente en los cuadrantes 1, 3, 5, 7 y 8. Se observa gran cantidad de leucocitos (monocitos) cerca de lesiones ateromatosas situadas en zona superior del cuadrante 8. En algunas zonas pueden contarse hasta 40 por campo observado a 500 x. En las zonas con lesiones fibrosas se observan límites celulares más marcados, posiblemente fenómenos de reendotelización, junto a migración de elementos de la serie blanca.

RATA 2

Endotelio gravemente dañado, pudiéndose observar la presencia de un trombo que asienta en la zona de intersección de los cuadrantes 7 y 8.

El resto de la observación es similar a la descrita anteriormente. A mayor aumento se observa gran cantidad de material finamente dispersado sobre la superficie endotelial, con aspecto de gotículas esféricas de unos 0'1-0'2 μ m. de diámetro.

RATA 3

Endotelio gravemente lesionado. Abundantes lesiones ateromatosas y fibrosas, la imagen es muy similar a la aorta de la rata 1. Con mayor aumento puede observarse que sobre algunas lesiones ateromatosas se producen efracciones en el endotelio que en ocasiones más graves, originan auténticas

EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

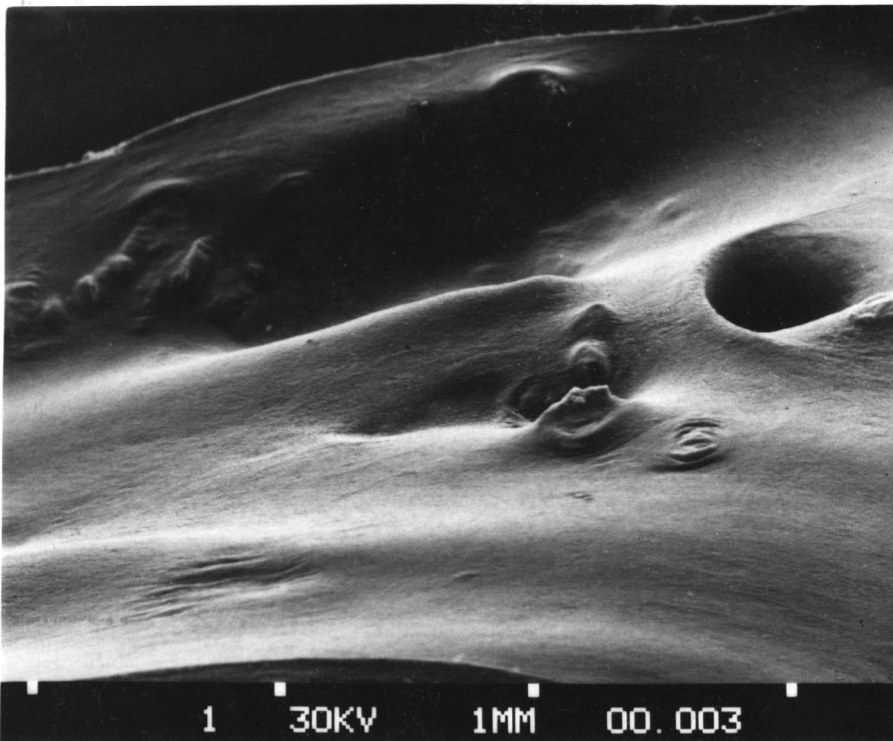
Momento de la observación: 15 días

Rata nº: 1

Arco aórtico:

Fig. 71. Aspecto del arco aórtico en el que se distinguen dos tipos principales de lesiones elevadas o ateromatosas más frecuentes (centro y zona superior izquierda) y las deprimidas o fibrosas mucho menos abundantes (Zona inferior izquierda).

31 x



EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

Momento de la observación: 15 días

Rata nº: 1

Arco aórtico:

Fig. 73. Detalle a mayor aumento de la imagen anterior. Se observan dos lesiones ateromatosas y gran número de leucocitos en sus proximidades. Se aprecian finas entrelazadas de colágeno.

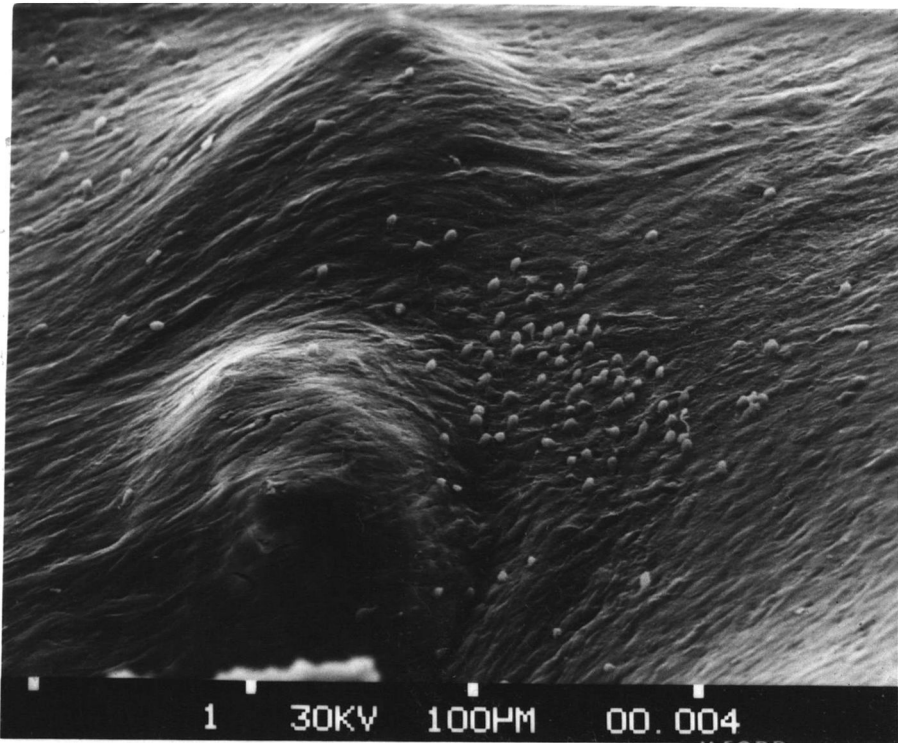


Fig. 72. Detalle de la foto anterior en la que se observan dos lesiones ateromatosas y gran número de leucocitos en sus proximidades.

250 x

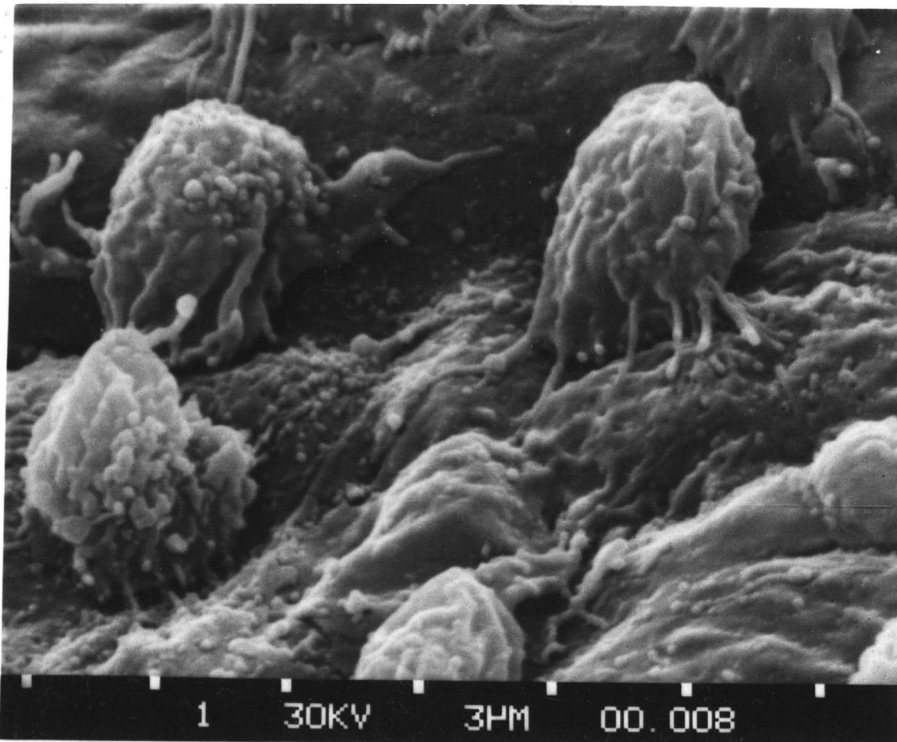
EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

Momento de la observación: 15 días

Rata nº: 1

Arco aórtico:

Fig. 73. Detalle a mayor aumento de una zona de la imagen anterior. Se puede ver el aspecto de estos leucocitos que parecen recubiertos de finas gotículas de tamaño parecido a las que se observan sobre la superficie del endotelio subyacente. 5500 x



EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

Momento de la observación: 15 días

Rata nº: 3

Arco aórtico:

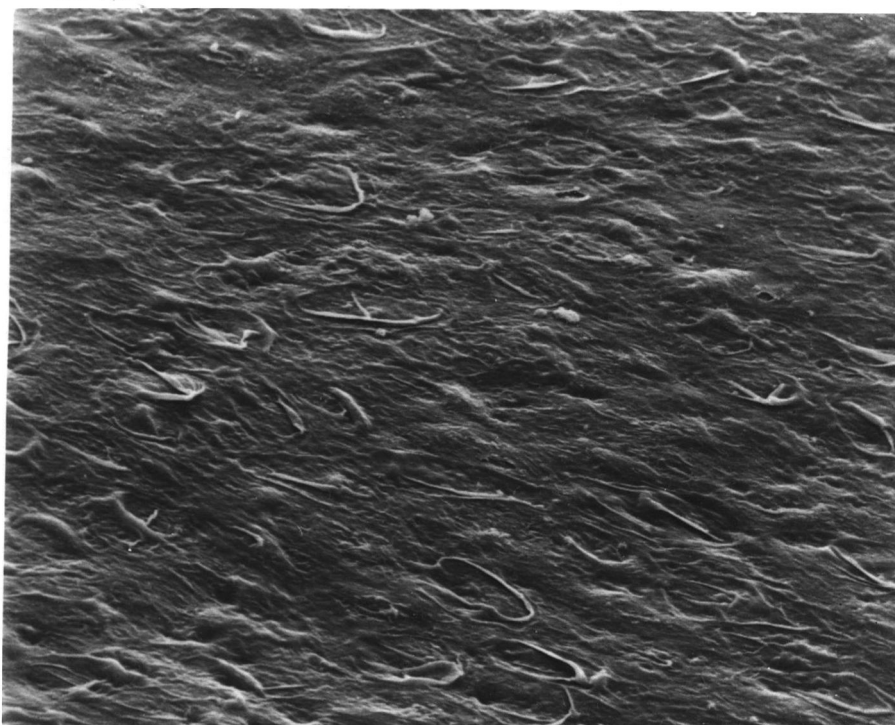


Fig. 74. Endotelio perteneciente a las zonas con lesión fibrosa. Los límites celulares son muy evidentes. La disposición del endotelio se presenta bastante irregular.

700 x

EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

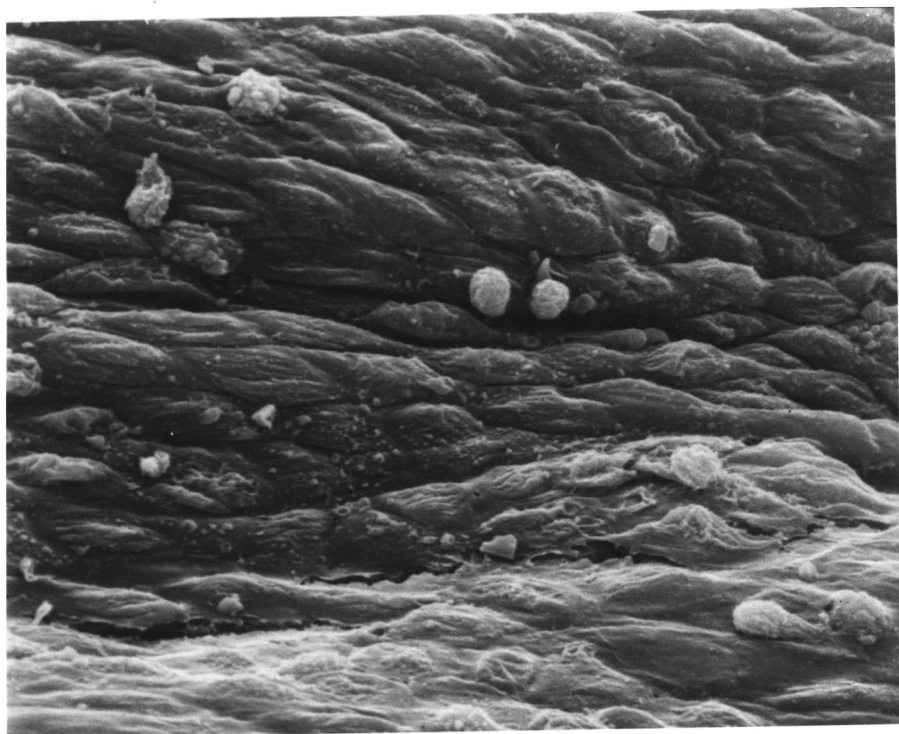
Momento de la observación: 15 días

Rata nº: 2

Arco aórtico:

Fig. 75. Aspecto del endotelio en una zona "relativamente" poco afectada. Se observan plegamientos, elementos formes y cierta prominencia de los núcleos.

1250 x



EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

Momento de la observación: 15 días

Rata nº: 3

Arco aórtico:

Fig. 77. Aspecto de una lesión post-quirúrgica en el
arco aórtico. Se observan numerosas células migrando
a través de los fallos del endotelio.

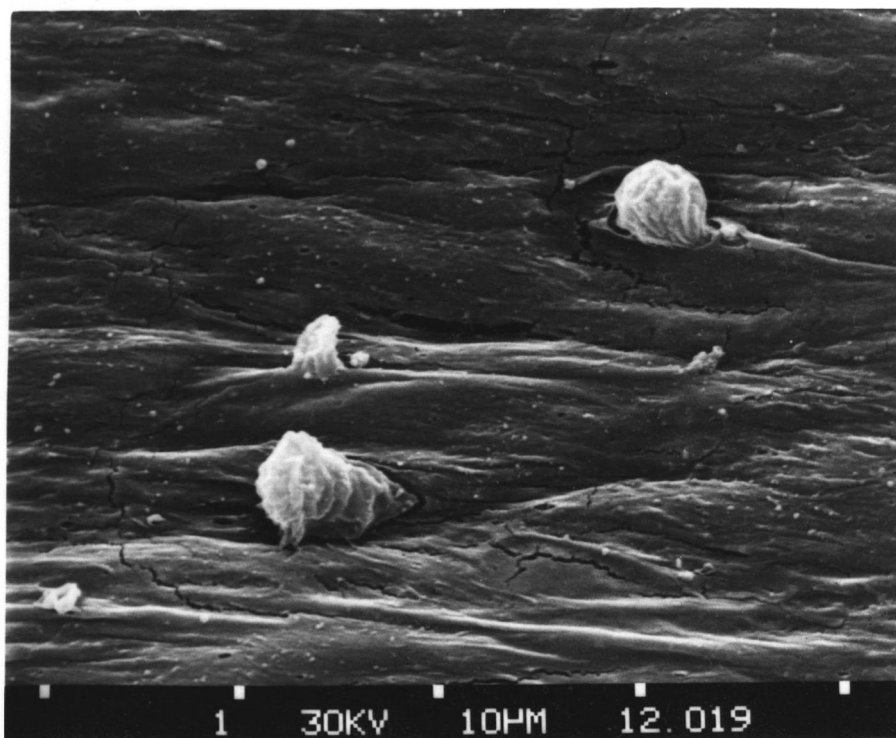


Fig. 76. Tres células migrando a través de "fallos" del endotelio de una zona con lesión fibrosa. 2500 x

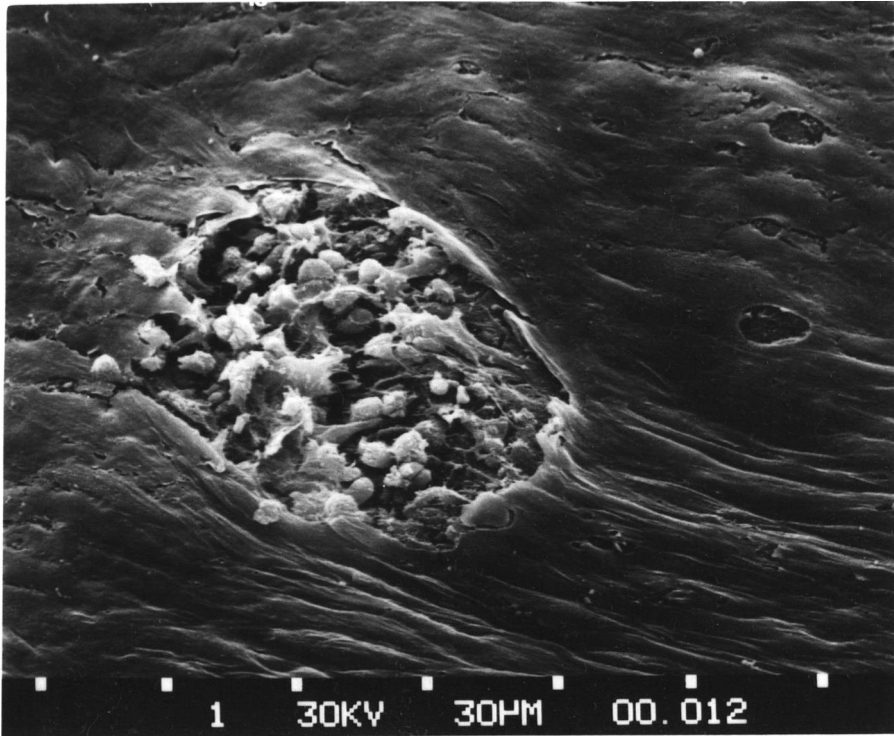
EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

Momento de la observación: 15 días

Rata nº: 3

Arco aórtico:

Fig. 77. Aspecto de una lesión ateromatosa ulcerada.
Se observan numerosos elementos formes en
su interior. 550 X



EXAMEN MICROSCOPICO (M.E.S.)

Momento de la observación: 15 días

Rata nº: 2

Arco aórtico:

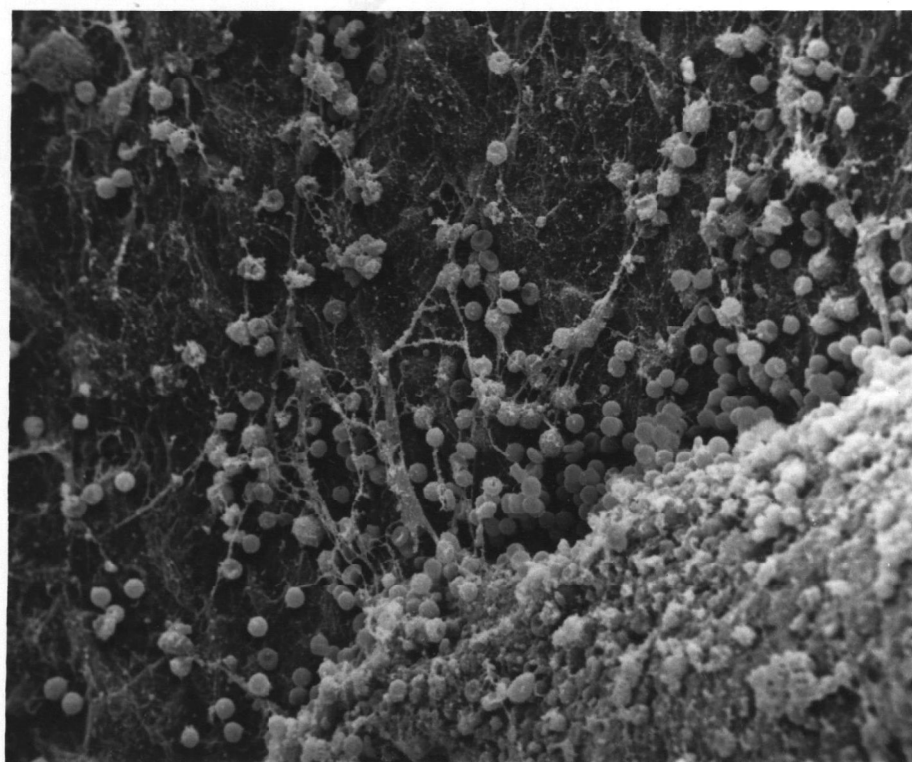


Fig. 78. A la derecha, en el margen inferior aparece un trombo que asienta sobre una zona gravemente lesionada. Son visibles glóbulos rojos plaquetas y la red de fibrina. 500 x

EVALUACION DE LAS OBSERVACIONES INDIVIDUALES

Momento de la observación: 15 días.

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

N (Normal) Alt. (Alterado)

Grado de afectación o participación:-

No hay

+ Ligero

++ Moderado

+++ Intenso