

Nuevas aportaciones a la morfología de la vena insuficiente

LOURDES SARMIENTO RAMOS

RESUMEN

La IVC (Insuficiencia Venosa Crónica) es una entidad desconocida en sus aspectos morfológicos, por lo que desarrollamos un modelo experimental de hipertensión venosa mantenida en la vena Femoral de ratas Sprague-Dawley, estudiando los cambios histológicos producidos en la misma y comparándolos con los observados en muestras de vena Safena humana varicosa. De todo ello concluimos que la pared de la vena Femoral de rata responde a la hipertensión venosa, localizándose la respuesta inicial a nivel de la Íntima donde aparece una degeneración de las células endoteliales y una migración de las CML hacia el subendotelio. En la Media destaca el aumento de matriz extracelular que desorganiza su disposición en capas.

ABSTRACT

New contributions to the morphology of Vein Insufficiency

CVI (Chronic Vein Insufficiency) is an unknown quantity with respect to its morphological aspects and for this reason we are developing an experimental model for vein hypertension using the femoral vein of Sprague-Dawley rats and are thus able to investigate hystological change experienced in the latter and compare it with changes observed in samples of human Safema Varicose vein. In this way we are able to conclude that the wall of the Femoral vein of the rat responds to vein hypertension, the initial response being located at the level of the Intima which experiences degeneration of endotelial cells and a migration of LMCs towards the subendotelius. The Mean shows an increase in extracellular matrix which disorganizes its layered structure.

HISTOLOGÍA VENOSA

Una vena típica presenta tres capas al ser analizada histológicamente: (Johannes y Rhodin, 1974; Bloom, 1987; Rhodin, 1980; Poirier, 1978; Bouissou 1988^a).

Íntima: es la más interna de ellas y se compone de una hilera de células endoteliales aplanadas y alargadas que se disponen sobre el tejido conjuntivo subendotelial en el que se aprecia una lámina elástica interrumpida por las uniones mioendoteliales.

Media: consta de varios estratos de células musculares lisas (CML) y entre ellas se interpone la matriz extracelular. En el citoplasma (sarcoplasma) de las CML podemos ver algunos orgánulos dispuestos a lo largo del eje central, continuando los polos nucleares mientras que el resto está ocupado por miofilamentos paralelos entre sí y que se orientan, en la mayor parte de los casos, siguiendo el eje mayor de la célula. Se definen 3 tipos de filamentos:

Finos: compuestos fundamentales de actina-F con algo de tropomiosina, filamina y caldesmón.

Gruesos: que se componen de miosina.

Intermedios: cuya proteína principal es la vimentina.

Formando parte tanto del citoesqueleto como del aparato contráctil tenemos los:

Cuerpos Densos Asociados a la Membrana (CDAM): los CDAM son regiones de elevada electrodensidad adosadas a la cara interna del sarcolema y distribuidas a lo largo de toda la superficie celular.

Cuerpos Densos Citoplasmáticos (CDC): los CDC son parecidos estructuralmente a los anteriores pero se disponen de manera dispersa por el sarcoplasma con su eje mayor paralelo al de la célula que los contiene. Tanto a los CDC como a los CDAM se unen los miofilamentos de manera que servirán como puntos de anclaje y de transmisión de la fuerza generada por aquellos. (Gabella, 1981).

La proporción entre los componentes citoplasmáticos permite diferenciar dos fenotipos en la CML: metabólico y contráctil. En el primero existe un claro predominio de los orgánulos sobre los elementos contráctiles, su función principal es la síntesis de matriz extracelular y se localizan en tejidos inmaduros. Por el contrario el miocito contráctil es rico en miofilamentos, su función principal es la venoconstricción y se encuentra en tejidos adultos. Sin embargo es posible la transformación de un fenotipo a otro en función de las necesidades. Este proceso se denomina «modulación fenotípica».

La matriz extracelular de la capa media está compuesta por fascículos de fibras colágenas entre los que existen algunos acúmulos de fibras elásticas. El colágeno predominante es el de tipo III aunque hay una cantidad moderada de tipo I y algunos trazos de tipo V.

Adventicia: es la más externa y en ella predomina el tejido conjuntivo en el que destacan las fibras colágenas dispuestas en tijera e inmersos en ellas hay algunos fibroblastos.

ALTERACIONES MORFOLÓGICAS DE LA VENA INSUFICIENTE

Desde un punto de vista estructural la práctica totalidad de los autores, entre los que cabe citar a Orcel (1978), Bouvier (1985) y Bouissou (1988), coinciden en señalar que la alteración principal de la vena insuficiente es un proceso de fibrosis colágena difusa que generalmente suele asociarse con placas fleboescleróticas las cuales producen un espesamiento de la íntima.

Esta fibrosis rica en fibras colágenas, puede dar lugar a:

- 1) Una atrofia parietal progresiva con desaparición de células musculares y tejido elástico junto con desorganización general de la pared que originaría dilataciones de la luz con formación de pequeñas ectasias características de las varices.
- 2) Una hiperplasia muscular localizada con distrofia de las estructuras elásticas que se acumulan localmente tanto en la íntima como en la media condicionando un engrosamiento de ambas capas.

Recientemente Miranda (1993) ha establecido una correlación entre el grado de afectación clínica y el grado de afectación histológica de la pared venosa insuficiente de forma que, cuando el estadio clínico es severo o en aquellos lugares donde la presión sanguínea es mayor (como ocurre en los segmentos distales de la extremidad) predomina el

tejido conjuntivo sobre las CML que presentan formas atróficas e hipertróficas, mientras que la estructura muscular equilibrada es el patrón dominante de las formas poco severas.

Los estudios ultraestructurales existentes hasta el momento acerca de la morfología de la pared venosa insuficiente son muy escasos. A nivel de la Íntima son fundamentalmente dos autores Marinov (1992 y 1994) y Leu (1991) los que aportan algunos datos al respecto, coincidiendo ambos en que la célula endotelial adopta formas muy abigarradas a la vez que su núcleo se vuelve muy irregular protuyendo hacia la endoluz. En los casos de gran alteración celular se aprecian numerosas vesículas y vacuolas de diferentes diámetros así como un aumento y desestructuración de los corpúsculos de WP (Marinov, 1992).

Por otro lado, encuentran que el transporte celular está alterado, pues existen gran cantidad de vesículas de micropinocitosis e inclusiones lipídicas en las células endoteliales varicosas así como una dilatación de los espacios interendoteliales. Todo lo cual junto a la existencia de edema intercelular, hablaría a favor de la existencia de un aumento de la permeabilidad a nivel de los capilares en el síndrome de IVC.

En la Media de la vena insuficiente abundan los miocitos de fenotipo metabólico, lo cual determina su participación en los procesos de síntesis de la matriz extracelular, y en la liberación al espacio extracelular de vesículas con capacidad degenerativa. Este aumento de síntesis de la matriz extracelular conduce a que en ella se aprecien abundantes

fibras colágenas y elásticas displásicas, predominando el colágeno tipo I sobre el tipo III, si bien las venas varicosas contienen más tipo I y III que las venas normales.

El desarrollo progresivo de la matriz extracelular de una parte y la disminución absoluta o relativa de las CML de otra, produce una separación entre células vecinas y un estrechamiento de sus puentes de unión, que modifica la distribución armónica del influjo nervioso y la propagación de los impulsos bioeléctricos alterando así la regulación del tono vascular y favoreciendo la dilatación venosa (Staubesand, 1983).

MODELOS EXPERIMENTALES

La especie humana es la única que sufre el síndrome de IVC y no existen hasta el momento modelos experimentales que de forma crónica nos permitan conocer mejor su fisiopatología. Uno de los intentos fue el de Azevedo (1991) que sometió a denervación simpática a la vena Safena del perro, consiguiendo un cierto paralelismo entre los cambios morfológicos producidos y los existentes en las venas Safenas varicosas humanas fundamentalmente en lo referente a las dimensiones de la CML, aumento de la matriz extracelular.

Por otro lado Malqvist (1994) estudió los efectos de la hipertensión portal a las 6 semanas de ligar la vena Porta. Sin embargo sus análisis son fundamentalmente histométricos y fisiológicos observando un

aumento del área de las CML y del nº de filamentos intermedios que sugiere un proceso de hipertrofia de las CML.

Nuestra opinión es que 5 días y 6 semanas no constituyen un tiempo suficiente para estudiar los cambios producidos a largo plazo en la vena sometida a hipertensión crónica. Por ello, desarrollamos en animales de laboratorio un modelo experimental de hipertensión venosa crónica que nos permitió analizar los cambios morfológicos producidos en la pared venosa y establecer el paralelismo con la morfología que presentan venas humanas insuficientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestra

- 1) 40 ratas de la cepa *Sprague Dawley*, distribuidas en tres grupos:
 - a) *Grupo control*: formado por 10 ratas hembras [5 prepúberes (menores de 23 días) y 5 adultas (mayores de 3 meses)] y 10 ratas machos repartidas en dos grupos de las mismas características.
 - b) *Grupo quirúrgico*: formado por 20 animales divididos en 4 subgrupos de 5 individuos con las mismas características que en el grupo control. La mitad de ellos es sacrificada y sus muestras estudiadas hacia los 6 meses de la intervención quirúrgica y con la otra mitad se realiza el mismo

proceso al cabo de 12 meses. Y por 9 ratas adultas divididas en 3 grupos de 3 animales para estudiar los cambios precoces que se produjeron transcurridas 24, 48 y 72 horas desde la estenosis quirúrgica.

2°) 20 venas Safenas Internas humanas: obtenidas de enfermos varicosos. En todos los casos excepto en uno existía reflujo de la unión Safeno-Femoral comprobada con doppler y en el momento de la intervención.

Material

Para el desarrollo del modelo experimental se utilizó material standard de microcirugía. Los estudios morfológicos se realizaron en el Dpto. de Morfología y en el Servicio de Microscopía Electrónica de la ULPGC.

Métodos

El modelo experimental desarrollado a fin de conseguir una hipertensión en la vena Femoral siguió el siguiente protocolo:

El animal, anestesiado con una inyección intraperitoneal de Equithesin^R, fue colocado en posición de decúbito supino con las extremidades posteriores separadas unos 45° con respecto a la línea media. Se rasuró la piel de la región inguinal izquierda y se practicó una incisión siguiendo el pliegue inguinal izquierdo con el fin de visualizar el paquete vasculonervioso femoral, bajo microscopio es-

tereoscópico. Con la ayuda de unas pinzas de relojero se traccionó suavemente de la adventicia venosa con el fin de apreciar el diámetro de la vena y a continuación realizamos una transfixión con monofilamento no reabsorbible para producir una estenosis como mínimo del 50%, lo cual se constata observando que el diámetro del segmento venoso distal a la estenosis, aumentó tras la transfixión. Posteriormente se cerró por planos y se suturó piel con Catgut de 2/0.

Transcurrido el tiempo previsto (6 ó 12 meses) tras la primera intervención quirúrgica, se procedió a extraer las muestras abriendo ambas regiones inguinales para exponer los paquetes Femorales derecho e izquierdo. A continuación se realizó una incisión xifo-pubiana y se evisceró el tubo digestivo, permitiéndonos alcanzar el retroperitoneo.

Se identificó y canuló la Vena Cava Caudal a nivel infrarrenal con un Abocath^R de 18G, por el cual, se perfundió el segmento vascular caudal del animal con 200 ml de suero fisiológico, a fin de lavar el lecho venoso y, posteriormente, se extrajeron las venas Femorales Comunes derecha e izquierda. Estas fueron troceadas y sumergidas en soluciones fijadoras en función de los estudios que iban a realizarse. Posteriormente las muestras se procesaron con las técnicas habituales para su inclusión en parafina o en la resina Agar 100.

El tratamiento del material procedente de pacientes varicosos se realizó disecando cuidadosamente la región del cayado a fin de evitar traumatismos de

la pared venosa. Se seccionó la Safena Interna y se extrajo un anillo (antes de introducir el fleboextractor) de aproximadamente 1.5 cm de longitud que era pasado por suero fisiológico e inmediatamente sumergido en el líquido fijador correspondiente.

Las muestras procesadas para realizarles estudios de microscopía óptica se tiñeron con coloraciones de conjunto como la *Hematoxilina-Eosina* y con otras específicas de las fibras elásticas y del tejido conjuntivo como la *técnica modificada de Weigert con Resorcina y van Gieson*, así como con tinciones específicas del colágeno como la *técnica del Picrosirius Red*.

Las muestras que iban a ser estudiadas con microscopía electrónica fueron contrastadas con Citrato de Plomo según el método de Reynolds y examinadas con el MET.

RESULTADOS

A) Hallazgos en el modelo experimental

Lesiones iniciales tras la estenosis quirúrgica

El estudio de las muestras venosas procedentes de animales intervenidos a las 24, 48 y 72 horas tras la producción de estenosis quirúrgica por transfixión, nos revela que en uno de cada tres casos se produce un trombo que ocupa gran parte de la luz (Fig. 1).

El endotelio es la estirpe celular más afectada pues desde

los primeros momentos se pueden observar células endoteliales con alteraciones, tanto en la morfología como en el citoplasma en el que destaca la gran cantidad de organelas algunas en proceso degenerativo, lo cual, unido a la presencia de zonas denudadas de endotelio, indica la existencia de importantes alteraciones. (Fig. 2).

Este proceso de degeneración precoz afecta también a las CML donde es difícil distinguir claramente entre los distintos orgánulos citoplasmáticos (Fig. 3). Transcurridas 72 horas de la estenosis quirúrgica se aprecia un fenómeno de migración hacia la íntima de algunas CML que alcanzan la región subendotelial y rechazan hacia la periferia a la lámina elástica (Fig. 4).

Lesiones tardías tras la Estenosis Quirúrgica

Las alteraciones apreciadas en la pared de la vena Femoral a los seis y doce meses de someterla al protocolo experimental son similares en todos los grupos estudiados y se analizarán por capas.

Alteraciones de la Íntima

La morfología que adopta la célula endotelial de los sujetos sometidos a la intervención quirúrgica es variable aunque lo habitual es encontrar células con un contorno abigarrado que, en algunos casos como ocurre en los sujetos sacrificados seis meses después de la estenosis, adoptan forma de araña con una zona central voluminosa, que coincide con la región nuclear, y una periférica que emite prolongaciones citoplasmáticas que se dirigen tanto hacia la luz como

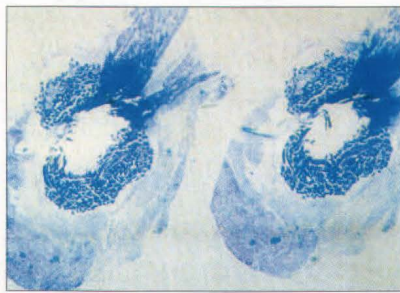


Fig. 1: Corte semifino de una vena Femoral de rata a las 48 horas de realizarle la estenosis. Obsérvese el trombo ocupando la luz del vaso.

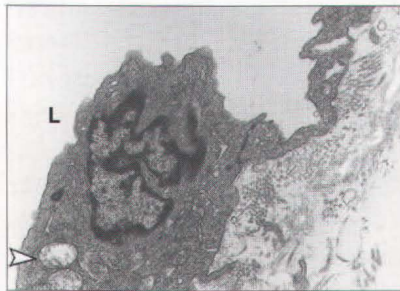


Fig. 2: Célula endotelial procedente de una vena femoral de rata a las 72 horas de producirle una estenosis, donde se aprecia una elevada electrodensidad así como mitocondrias lisadas (punta de flecha) signos ambos indicativos de degeneración celular. ME X 26.300. (L= Luz Vascular).



Fig. 3: Obsérvese el mal estado de conservación de las organelas intracitoplasmáticas de una CML procedente de una vena Femoral de rata, 72 horas después de producirle una estenosis. ME X 21.700.

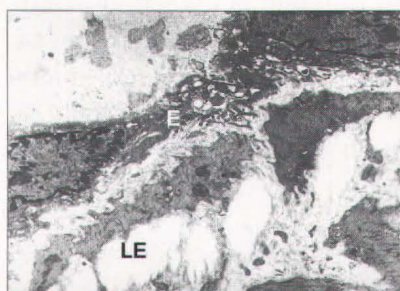


Fig. 4: Véase la situación subendotelial de algunas CML que han emigrado hacia el endotelio. ME X 12.500. (E= Endotelio; LE= Lámina Elástica).

hacia el subendotelio formando vacuolas en cuyo interior quedan restos celulares. Estas últimas tabican el subendotelio dejando englobadas CML de localización subendotelial y fragmentos de lámina elástica (Fig. 5).

Las orgánulos del citoplasma sufren procesos degenerativos y es frecuente observar entre ellos imágenes vacuolares que podrían corresponderse con cisternas dilatadas del RE (Fig. 6). Los cuerpos de Weibel-Palade, cuando aparecen, pierden su aspecto característico lo que dificulta su identificación.

En el tejido subendotelial destaca la desorganización de sus elementos apreciándose fibras colágenas que forman bucles de muy diversa orientación (Fig. 7). Esta alteración subendotelial puede ser la causa de que en ciertos lugares las células endoteliales se desprendan parcialmente de la membrana basal (Fig. 8), hasta llegar a verse zonas totalmente denudadas de endotelio.

El fenómeno de la migración de CML persiste en estadios tardíos rechazando la lámina elástica hacia capas más externas.

Alteraciones de la Media

La capa media de los animales operados muestra un patrón general de afectación de la arquitectura celular por la disminución y pérdida de la estratificación de las células musculares lisas, así como por el aumento de la matriz extracelular que muestra una importante infiltración colágena y de tejido elástico (Fig. 9) más evidente en los animales intervenidos en edad prepúbere.

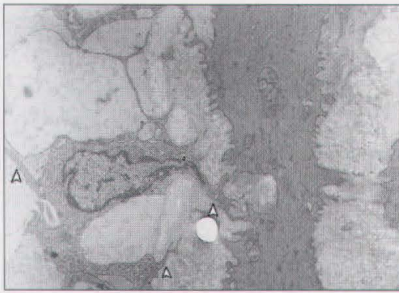


Fig. 5: Célula endotelial, procedente de una rata adulta sacrificada a los seis meses de realizada la estenosis; obsérvese que emite prolongaciones lumbinales y ablumbinales que tabican el espacio subendotelial (puntas de flecha). ME X 19.600.

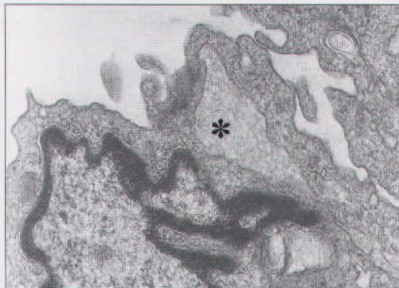


Fig. 6: Cuerpo intracitoplasmático (*) rodeado por una cubierta membranosa, cuyo contenido es granular. Imagen tomada de una rata adulta sacrificada al año de la estenosis. ME X 49.600.

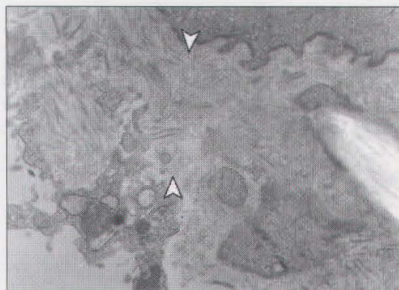


Fig. 7: Veáse la gran desorganización de tejido subendotelial (puntas de flecha) en el que se aprecian gran cantidad de fibras colágenas que forman haces y bucles. ME X 29.100.

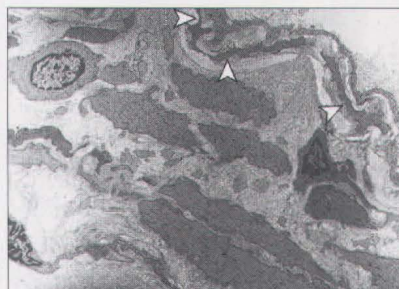


Fig. 8: Panorámica de la pared vascular en la que se observan CML de disposición subendotelial (puntas de flecha) intercaladas entre dos hojas de lámina elástica. ME X 5.000.

El sarcoplasma de las CML puede corresponder a los dos patrones fenotípicos descritos previamente. Así podemos ver miocitos en cuyo sarcoplasma hay un claro predominio de los elementos contráctiles (Fig. 10) y otros (Fig. 11) con una importante cantidad de orgánulos intracitoplasmáticos. Estos últimos, en ocasiones presentan un cierto patrón degenerativo que comienza en la zona perinuclear, donde se pueden ver vacuolas electrónicamente vacías (Fig. 12) para progresivamente irse extendiendo por el citoplasma hasta llegar a afectar a la totalidad del mismo.

Alteraciones en la Adventicia

La adventicia presenta asimismo una importante desorganización de sus elementos, siendo evidente la displasia de las fibras colágenas entendida esta como una alteración de su disposición y una irregularidad de su calibre.

B) Hallazgos en las muestras humanas

L iteraciones de la Íntima

Las células endoteliales pertenecientes a secciones proximales de Safena Interna con reflujo Safeno-Femoral muestran formas muy variadas observándose células alargadas similares a las descritas en la bibliografía como normales, junto a otras de contornos diversos. Su citoplasma presenta diversos grados de degeneración que en los estadios más extremos acaba en un proceso de denu-

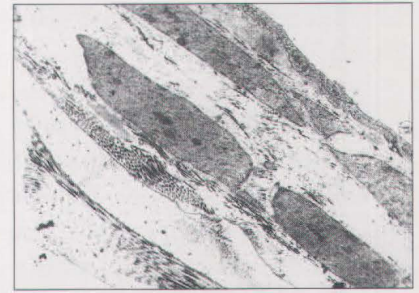


Fig. 9: Obsérvese el predominio de CML de fenotipo contráctil en la Media de la vena Femoral de una rata sacrificada al año de la estenosis. ME X 13.700.

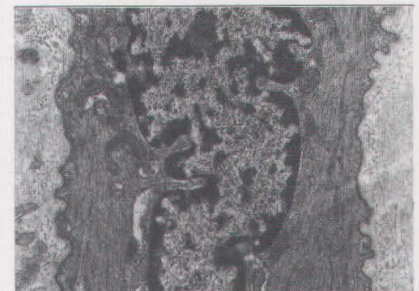


Fig. 10: Presencia de vacuolas electrónicamente «vacías» en las proximidades del núcleo de una CML procedente de la vena Femoral de una rata prepúber. ME X 28.100.



Fig. 11: Imágenes sugestivas de degeneración celular ocupando una amplia superficie del citoplasma de una CML procedente de una vena Femoral de rata estenosada. ME X 62.900.



Fig. 12: Segmento de una vena Safena humana varicosa desnudado parcialmente de endotelio. ME X 20.600.

dación parcial o total del endotelio (Fig. 13).

El subendotelio muestra, al igual que el resto de la pared, un aspecto edematoso con un alto grado de desorganización consistente en un importante aumento de la matriz extracelular, realizado fundamentalmente a expensas del colágeno cuya disposición es muy irregular, formando amplios bucles sin dirección ni secuencias definidas (Fig. 14).

Alteraciones en la Media

Coincidiendo con otros autores y en una visión panorámica de la capa media (Fig. 15) podemos apreciar un aumento de la distancia entre las CML que no es regular a lo largo de la pared, observando algunos nidos celulares junto a células muy separadas entre sí. Ello es debido, en gran medida, al aumento de la matriz extracelular donde destaca la gran infiltración colágena realizada a expensas fundamentalmente del colágeno tipo I (amarillo) y del tipo III (verde) como se puede apreciar en una muestra de vena Safena humana varicosa teñida con Picosirius Red (Fig. 16) y que es corroborado al ser analizadas con M.E.T. Todo ello parece indicar que el ritmo de producción ha sido tan intenso que no ha habido tiempo para que la pared venosa lo asimile.

Las CML de la pared venosa varicosa muestra una tendencia a la irregularidad con un contenido citoplasmático variable. En este sentido, hay células con una presencia evidente de organelas y vesículas de diferentes tamaños y cuyo contenido es tan similar a la matriz extracelular (Fig. 17) que po-



Fig. 13: Muestra procedente de una vena Safena humana varicosa, donde se aprecia la intensa desorganización del tejido subendotelial (puntas de flecha). ME X 11.200.

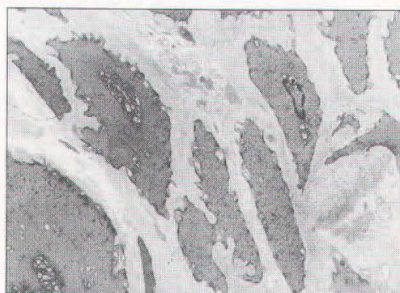


Fig. 14: Panorámica de la capa media de una vena Safena humana varicosa. Obsérvese la irregularidad en la disposición en estratos de las CML. ME X 10.000.

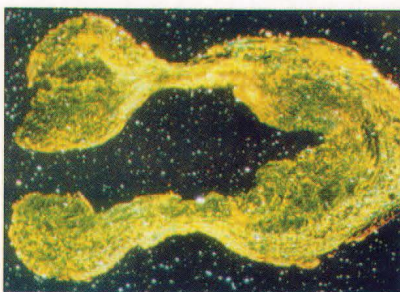


Fig. 15: Muestra de vena Safena humana varicosa teñida con Picosirius Red para demostrar los colágenos de tipo I (amarillo) y de tipo III (verde).



Fig. 16: Grandes vacuolas (puntas de flecha) en el interior de una CML, de vena Safena humana varicosa, que presentan un contenido similar a la matriz extracelular.

drían corresponder a cisternas dilatadas del RE y, por tanto, permitirían otorgarle el calificativo de miocito metabólico. Pero, con relativa frecuencia, estas células ricas en organelas pueden sufrir un proceso de degeneración que comienza en la región perinuclear para ir extendiéndose progresivamente por el sarcoplasma y acabar afectando a la práctica totalidad de la superficie celular, donde se hacen evidentes imágenes de degeneración celular tipo cuerpos mieloides y lisosomas (Fig. 18).

Este proceso degenerativo, claramente relacionado con las organelas celulares del sarcoplasma, contrasta con el que sufren las CML ricas en miofilamentos que presentan distintas electrodensidades, mostrando las de menor electrodensidad una pérdida regional de su membrana aunque siguen conservando los elementos contráctiles siendo éstos, si cabe aún, más evidentes (Fig. 19).

Alteraciones en la Adventicia

En la adventicia se mantiene la alteración histológica propia de la pared varicosa y llama la atención la aparición relativamente frecuente de células de carácter inflamatorio tipo células cebadas, así como algunos vasa vasorum habitualmente colapsados.

DISCUSIÓN

El modelo experimental desarrollado por nosotros en este trabajo creemos que es más adecuado que los de Azevedo (1991) y Malqvist (1994) para realizar un estudio a largo plazo de los cam-

bios morfológicos que experimenta la pared venosa afectada de insuficiencia venosa crónica.

Conforme avanza el tiempo desde la producción de la lesión, la evolución de las alteraciones estructurales y ultraestructurales nos hablan de la existencia de un proceso de adaptación que es más evidente a nivel endotelial donde las mayores alteraciones se presentan en venas extraídas a los 6 meses de la estenosis, coincidiendo con los trabajos de Gutstein (1990) en arteria coronaria izquierda de ratas.

En relación a los corpúsculos de W-P, nuestros resultados concuerdan con lo expresado por Marinov (1992) a nivel venoso y encuentran cierta reciprocidad con los estudios de Richardson (1994) en el sentido de producirse la pérdida de su estructura habitual lo cual dificulta su reconocimiento.

La participación de la célula endotelial en la producción de matriz extracelular está demostrada en la literatura, nosotros lo confirmamos en nuestro modelo experimental donde es evidente cómo la transfixión genera una respuesta endotelial que consiste en un aumento de los orgánulos citoplasmáticos y en la aparición de fibras colágenas entre la célula endotelial y la lámina elástica.

En líneas generales la capa media responde de manera similar a como lo hace la íntima: presentando un aumento importante de la matriz extracelular a expensas del colágeno, displásico en muchas ocasiones, y de acúmulos de tejido elástico todo lo cual concuerda con lo expresado por Orcel (1978), Bouvier



Fig. 17: Magnificación de cuerpos mieloides (puntas de flecha) situados en el interior de un miocito en proceso de degeneración, procedente de vena Safena varicosa humana. ME X 35.500.



Fig. 18: Miocitos de baja electrodensidad y carentes de membrana celular, situados próximos a otros de mayor electrodensidad y evidente sarcolema. ME X 17.000.



Fig. 19: Micrografía de un vasa vasorum colapsado (puntas de flecha) situado en la Adventicia de una vena Safena humana varicosa. ME X 12.500.

(1985), Bouissou (1988^b), Seydewitz (1985) etc. Respecto al fenotipo de las CML, en los animales operados, hemos encontrado células con mayor número de orgánulos que los aproximan al fenotipo metabólico como es de esperar en circunstancias metabólica o hemodinámicamente adversas, es decir, se produce una «modulación fenotípica». Sin embargo, al igual que sucedía en las células endoteliales, esta mayor presencia de la activi-

dad se asocia a imágenes degenerativas en el cono sarcoplásmico, hecho no expresado por otros autores.

Las células endoteliales de las venas Safenas varicosas presentan, como ya apuntó Marinov (1992), además de una gran variabilidad morfológica una importante afectación de la integridad celular, encontrándonos muestras con células endoteliales abigarradas, pero con unos orgánulos normales y escasos signos degenerativos, y otras muestras en las que las células están llenas de filamentos del citoesqueleto y vacuolas degenerativas, que parecen ser el primer paso hacia un deterioro progresivo de las mismas que termina con la denudación parcial o total del endotelio.

Sin embargo, la denudación endotelial no es reconocida por todos los autores, pues algunos defienden que estos casos de denudación son debidos a una mala técnica quirúrgica o a la inadecuada manipulación de las muestras durante su procesado. Entendemos que nuestros datos son perfectamente válidos ya que cuando la disección del cayado revistió un traumatismo excesivo o cuando alguna de las fases del procesado no se realizó de acuerdo al protocolo, las muestras fueron desechadas. Por otro lado, la buena conservación de otras regiones de la misma vena nos permiten considerar válidas las modificaciones que sufre el endotelio.

En lo referente al subendotelio, nuestros hallazgos ultraestructurales coinciden con los referidos a nivel de microscopía óptica por autores como Orcel (1978) y Bouvier (1985), en el sentido de que se produce un

espesamiento de la íntima, especialmente por infiltración colágena. Todo ello, aunque apoya la idea de que en la IVC hay una alteración de la matriz extracelular, no aclara si ésta es primaria o secundaria, puesto que ante una HTV siempre hay una importante afectación de la matriz extracelular pero también en casos que no presentan HTV existe tal displasia, como nosotros hemos podido comprobar.

Este aumento, hasta cierto punto «indiscriminado» de la matriz extracelular, es a expensas del colágeno, fundamentalmente. En tal sentido compartimos la opinión de Chello (1994) y Bouissou (1988^b), quienes estiman que los colágenos tipo I y III están muy aumentados en las venas varicosas como nosotros hemos podido ratificar con la técnica del Picosirius Red.

También la CML se ve afectada en todo este proceso, en este sentido, aunque Staubesand (1980 y 1983), Seydewitz (1985) y De Carvalho (1991) opinan

que los M-Miocytes son la estructura predominante en los vasos varicosos, nosotros no pudimos apreciarlo claramente. En cualquier caso, nos inclinamos a pensar que la IVC genera una estirpe de CML intermedia entre el C y M-miocyte. Sin embargo, hemos observado que según predomine el elemento metabólico o contráctil, en su citoplasma el proceso de destrucción celular es diferente como hemos apuntado en los resultados.

A nuestro conocimiento estas respuestas extremas de las CML no han sido comunicadas por ningún otro autor. Sólo Marinov (1991^a), estudiando los cambios que sufre la vena Safena Interna al ser utilizada como by-pass arterial, apunta algunas coincidencias con nuestros hallazgos, especialmente en lo referido a la pérdida de nitidez del sarcolema de forma segmentaria.

Por último, en cuanto a las similitudes o diferencias morfológicas entre las muestras ani-

males y humanas, nuestros resultados muestran que la pared venosa sometida a hipertensión mantenida reacciona de tal manera que los tres componentes principales de su pared (endotelial, muscular y extracelular) sufren importantes modificaciones dirigidas, fundamentalmente, hacia un aumento de la actividad celular, que genera una producción excesiva de matriz extracelular displásica, así como imágenes degenerativas endoteliales y musculares que lleguen a producir denudación endotelial y la disminución (absoluta o relativa) del n° de CML.

En definitiva, aunque los resultados obtenidos en nuestro modelo experimental recuerdan mucho a las características histopatológicas de la IVC, no podemos asegurar que el modelo experimental propuesto sirva como referencia para estudiar en animales diversos aspectos de la IVC, aunque, dada su alta concordancia, animan a continuar profundizando en el tema.

ABREVIATURAS

CDAM: Cuerpos Densos Asociados a Membrana.
CDC: Cuerpos Densos citoplasmáticos.
CML: Celulas Musculares Lisas o miocytes.
HTV: Hipertensión Venosa.
IVC: Insuficiencia Venosa Crónica.

LE: Lámina Elástica.
ME x: Aumentos de micrografía.
MET: Microcopio Electrónico de Transmisión.
MIOCITO: Célula Muscular Lisa.
MO: Microscopio Óptico.
N: Núcleo.

Nu: Nucleolo.
REL: Retículo Endoplásmico Liso.
RER: Retículo Endoplásmico Rugoso.
SARCOLEMA: Membrana celular del miocyte.
WP: Corpúsculos de Weibel-Palade.

BIBLIOGRAFÍA

Azevedo I, Albino Texeira A, Osswald W. (1991): «Changes induced by agein and denervation in the canine saphenous vein; a comparison with the human varicose vein». *Return circulation and Norepi-*

nephine: an update. Ed. P.M. Vanhoutte., pp: 131-137 John Libbey Eurotext, Paris.

Bloom-Fawcett (1987): «El tejido Muscular». In: *Tratado de Histología* 11^a edic. Emalsa

interamericana. McGraw-Hill. pp: 267-352. Madrid.

Bouissou H, Julian M, Pieraggi E, Louge L. (1988^a): «Vein Morphology». *Phlebology* 3: 1-11.

- Bouissou CA, Julian M, Pieraggi E. (1988^b):** «Les aspects tissulaires de la veine saphène interne normale, vieillie et variqueuse». *Artères et Veines*, 7: 431-435.
- Bouissou H, Julian M, Pieraggi E, Maurel E, Thiers JC, Louge L. (1991):** «Structure of healthy and varicose veins». *Return Circulation and Norepinefrine: an update*. Ed. PM. Vanhoutte. John Libbey Eurotext, pp: 139-150. Paris.
- Bouvier CA, Niebes P. (1985):** «Diferencias estructurales, histológicas y químicas entre la vena normal y varicosa». *La Vena y el Capilar*, vol. 4. Lab. Servier.
- Chello M, Mastroroberto P, Romano R, Cirillo F, Cusano T, Marchese AR. (1994):** «Alteration in Collagen and Elastin content in varicose Vein». *Vascular Surgery*, vol. 28, (1): 23-27.
- Gabella G. (1981):** «Structure of smooth muscle». En: *Smooth Muscle, An Assessment of Current Knowledge*. E Bülbbring, AF Brading, AW Jones, T Tomita (eds), pp: 1-46, London: Edward Arnold.
- Johannes A, Rhodin G. (1974):** «Cardiovascular System». En: *Histology, a text and atlas*, pp: 322-370. New York: Oxford University Press. London Toronto.
- Leu HJ. (1991):** «Morphology of chronic venous Insufficiency-Light and electron microscopic examinations». *VASA*, Band 20, Heft 4: 330-341.
- Malqvist U. (1994):** «Effects of long-term portal hypertension on structure, active force and content of contractile and structural proteins in smooth muscle of the rat portal vein». *Acta Physiol Scand*, 150: 171-9.
- Marinov G, Hristova DK, Knyazhev VV. (1991^a):** «Les alterations Morphologiques de la paroi de la Saphène Interne utilisé comme by-pass arteriale». *Phlébologie*, 44 (4): 857-864.
- Marinov G, Vancov V (1991^b):** «Early changes of the smooth muscle cells and extracellular matrix in the wall of the varicose veins». *Verh. Anat. Ges.* 84 (Anat. Anz. Supple. 168): 99-100.
- Marinov GR. (1992):** «Particularités ultrastructurelles de l'endothélium veineux dans la varicose primitiva des membres inférieurs». *Phlébologie*, 45 (1): 113-120.
- Miranda C, Fabre M, Meyer P, Marescaux J. (1993):** «Mise a point d'une classification anatomo-clinique de référence des varices des membres inférieurs». *Phlébologie*, 46 (2): 235-240.
- Orcel L, Chomette G. (1978):** «Pathologie Veineuse». En: *Anatomie Pathologique Vasculaire*. Flammarion-Médecine Sciences, éd., pp: 170h-170k. Paris.
- Rhodin JA. (1980):** «Architecture of the vessel wall». In: *Handbook of Physiology*. The Cardiovascular system, Section 2, vol II. DF Bohr, AP Somlyo, HV Sparks Jr (eds), pp 1-31. American Physiological Society, Bethesda, MD, Maryland
- Seydewitz V, Stemmer R, Staubesand J. (1985):** «Aperçu de l'ultrastructure de la média et de la biochimie de la substance intercellulaire de la paroi des veines variqueuses». *Phlébologie*, 38 (2): 333-346.
- Staubesand J. (1983):** «Conception nouvelle de la pathogénie de la maladie variqueuse». *Phlébologie* 36 (1): 39-43.

BIOGRAFÍA

Lourdes Sarmiento Ramos

Es doctora en medicina y cirugía. Especialista en medicina de la Educación Física y el Deporte, y profesora asociada en el departamento de morfología de la ULPGC. Ha participado en varios proyectos de investigación y es coautora de diversas publicaciones: VV.AA. (1994): «A morphological study of the valvular distribution in the long saphenous vein». *Phlebology*, 9: 59-62. VV.AA. (1995): «A ultrastructural changes of the venous wall induced by experimental diabetes». *Phlebology*, 10: 69-74.

VV.AA. (1995): «Morfología de la pared venosa y sus alteraciones en la IVC». *Patología Vascular*, vol. 1, nº 2: 39-47.

Dirección:

Departamento de Morfología de la ULPGC.
Tfnos: 453415\13\1436. FAX: 453420.
Centro de Ciencias de la Salud
Apdo. de Correos 550.
35080 - Las Palmas de Gran Canaria.

Este trabajo ha sido patrocinado por:

FAMILIA MEGIAS MARTÍNEZ