

Instituto de Ciencias básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"
Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana

Efectos del alcoholismo crónico sobre la presión arterial y frecuencia cardiaca en ratas adolescentes machos

Dra. Aleida Herrera Batista, Dra. Giselle Puldón Seguí, Dra. Belsis Díaz Rondón y Lic. Jorge Bacallao Gallestey

RESUMEN

Se caracterizaron los efectos que sobre la presión arterial y la frecuencia cardiaca ocasiona el alcoholismo crónico iniciado en la adolescencia en ratas albinas machos. Se confeccionaron 2 grupos de animales (experimental y control) y se hicieron 2 subgrupos de diferentes tiempos de tratamiento (3 y 5 meses). A las ratas experimentales se les suministró etanol mediante cánula intraesofágica. Se estudió la presión arterial y la frecuencia cardiaca mediante plestimografía directa. Para el procesamiento estadístico de los resultados se utilizó ANOVA de 2 vías con interacción. La ingestión de etanol provocó un incremento en la presión arterial sistólica y diastólica tanto a los 3 como a los 5 meses de tratamiento. Este incremento fue mayor a los 5 meses de tratamiento. La frecuencia cardiaca no mostró cambios significativos. Se concluyó que la ingestión crónica de etanol eleva la presión arterial de forma tiempo dependiente.

Palabras clave: Alcoholismo crónico, hipertensión arterial, frecuencia cardiaca, adolescencia, etanol, rata.

El alcoholismo es una enfermedad crónica incurable que afecta a 10 % de la población mundial.¹ El abuso en el consumo de etanol aumenta el riesgo de padecer otras enfermedades como: pancreatitis y hepatitis alcohólica, cirrosis hepática, enfermedades del sistema inmune, enfermedades del tracto gastrointestinal, aterosclerosis, entre otras.²⁻⁵

El consumo de etanol ha alcanzado cifras elevadas en los últimos 30 años y la ingestión irresponsable del tóxico constituye uno de los principales problemas de salud en muchos países.^{1,6} En las últimas décadas se ha producido un incremento progresivo y peligroso en el número de bebedores entre jóvenes y adolescentes.⁷⁻⁹

Estudios realizados en países del primer mundo señalan que los jóvenes comienzan a beber entre los 12 y 16 años de edad.⁸ Otros autores señalan que el consumo de alcohol comienza entre los 15 y 19 años de edad.^{9,10} En nuestro medio se ha reportado que el inicio del consumo de etanol se produce en las edades comprendidas entre 16 y 20 años.¹¹ Por otra parte es bueno añadir que el número de bebedores del sexo masculino supera al sexo femenino en el nivel mundial.

La adolescencia en la rata se define como la fase peripuberal de maduración sexual, en la cual se producen cambios orgánicos y en el comportamiento del animal. En la rata macho este período comienza a los 30 d y se extiende hasta los 60 d, momento en el cual aparecen los primeros espermatozoides maduros en el esperma, considerándose adolescencia tardía pasado los 45 d.¹²

La relación causa efecto entre el consumo de bebidas alcohólicas y la hipertensión arterial esencial (HTA), es tema muy controvertido en la literatura.³ Algunos investigadores consideran que el consumo frecuente de etanol es un importante factor de riesgo de HTA.^{11,13} Otros autores señalan que no existe relación evidente entre ambos fenómenos, incluso se le ha atribuido un efecto beneficioso en dosis moderada de 10 a 30 g al día.³

La presente investigación pretende comprobar si la administración de etanol por tiempo prolongado altera las cifras de tensión arterial y la frecuencia cardiaca en ratas que ingieren el tóxico desde la adolescencia.

MÉTODOS

Se emplearon 42 ratas machos de 30 d de nacidas seleccionadas al azar. Se conformaron 2 grupos de 21 animales cada uno. Un grupo fue tratado durante 3 meses y el otro por 5 meses. Con cada grupo se conformaron 2 subgrupos (experimental y control). Las ratas de ambos grupos se sacrificaron a los 3 y 5 meses de edad.

A las ratas experimentales (E) se les suministró etanol 40 % a razón de 3 g por kilogramo de peso corporal durante 5 d de la semana por vía oral, mediante una cánula intraesofágica, esta dosis se fue incrementando hasta llegar a 5 g por kilogramo de peso corporal. A las ratas controles se les suministró agua en lugar de etanol, utilizando la misma vía de administración. A todas las ratas se les dio comida para ratas, vitaminas (polivit) y agua *ad libitum*, se colocaron en jaulas individuales en iguales condiciones higiénicas y ambientales.

La toma de la presión arterial se realizó mediante el método directo, que consiste en diseccionar las arterias carótidas insertando un catéter a través de un transductor de presión, conectado a un amplificador de un polígrafo marca Nikow Kohden modelo RM-6000, que registra en un monitor e imprime en papel la señal de presión arterial y de frecuencia cardiaca.

Para el procesamiento estadístico se utilizó el método de ANOVA de dos vías con interacción, tomando las variables presión sistólica, presión diastólica y frecuencia cardiaca como variables dependientes, y el tiempo (3 y 5 meses) y el grupo (control y experimental) como variables independientes.

RESULTADOS

Las ratas de los grupos experimentales mostraron cifras mayores de PAS a las encontradas en los grupos controles. Esta diferencia fue altamente significativa ($p < 0,001$) (tabla 1). De igual manera en las ratas de 5 meses se encontraron cifras de PAS significativamente mayores que las ratas de 3 meses de ambos grupos C y E ($p < 0,05$). No hubo interacción grupo-tiempo ($p = 0,230$), porque la PAS se comportó de igual

forma entre los grupos C y E, tanto en las ratas de 3 como de 5 meses, o sea, las ratas de los grupos experimentales tuvieron cifras mayores de PAS (tabla 1).

Tabla 1. Valores de presión arterial sistólica en milímetros de mercurio

Grupo/Tiempo	Control	Experimental
3 meses	N= 10, X= 97,50, DE= 8,364	N =11, X= 110,000, DE= 5,045
5 meses	N=10, X= 100,00, DE= 14,646	N= 11, X= 130,000, DE= 39,121

N = número de ratas. X = media DE = desviación estándar

Efectos	F	P
Grupo	4,468	0,001
Tiempo	6,183	0,017
Grupo/tiempo	1,486	0,230

Los grupos experimentales presentaron cifras de presión arterial diastólica significativamente mayores a las encontradas en los grupos controles de ambas edades (3 y 5 meses) ($p < 0,05$) (tabla 2).

Tabla 2. Valores de presión arterial diastólica en milímetros de mercurio

Grupo/tiempo	Control	Experimental
3 meses	N =10 X =75,000 DE = 8,182	N = 11 X = 90,000 DE = 7,775
5 meses	N = 10 X = 80,000 DE = 12,579	N = 11 X = 120,000 DE = 32,256

N = número de ratas. X = media DE = desviación estándar

Efectos	F	P
Grupo	16,489	0,000
Tiempo	10,909	0,002
Grupo/Tiempo	3,763	0,060

Este análisis es válido también teniendo en cuenta el tiempo, o sea, en las ratas de 5 meses se hallaron cifras de PAD significativamente mayores a las encontradas en las ratas de 3 meses ($p < 0,05$). A pesar de todo esto la PAD tiene un comportamiento similar entre los grupos C y E tanto en las ratas de 3 como de 5 meses, por lo que no hubo interacción grupo-tiempo ($p = 0,060$) (tabla 2).

La FC es una variable que no depende del grupo ni del tiempo, existe diferencia de medias entre los grupos y entre los tiempos, pero esta diferencia no fue significativa ($p=0,950$) y ($p=0,348$), respectivamente. No hubo interacción grupo-tiempo ($p=0,694$) (tabla 3).

Tabla 3. Valores de frecuencia cardiaca en latidos por minuto

Grupo/tiempo	Control	Experimental
3 meses	N = 10 X = 395,000 DE = 48,305	N = 11 X = 410,000 DE = 109,979
5 meses	N = 10 X = 350,000 DE = 40,401	N = 11 X = 380,000 DE = 52,812

N = número de ratas. X = media DE = desviación estándar

Efectos	F	P
Grupo	0,004	0,950
Tiempo	0,903	0,348
Grupo/Tiempo	0,158	0,694

DISCUSIÓN

El presente estudio mostró que la ingestión crónica de etanol a dosis elevadas provoca un incremento significativo en los valores de presiones sistólicas y diastólicas, tanto en las ratas de 3 como de 5 meses de tratamiento; esto confirma los resultados reportados por otros investigadores que plantean que el consumo de alcohol incrementa los niveles de presión arterial.¹³⁻¹⁵

Por otra parte otros autores señalan que el papel que desempeña la ingestión de alcohol en la génesis de la hipertensión arterial esencial no está completamente establecido^{3,16} y en los estudios epidemiológicos realizados no se ha podido establecer una relación causa-efecto entre el consumo de bebidas alcohólicas y esta entidad nosológica. Incluso se ha llegado a atribuir un efecto beneficioso al etanol como protector del sistema cardiovascular cuando es ingerido en dosis moderadas.^{3,17} Se ha planteado que puede proteger contra el riesgo de la enfermedad coronaria aguda y la isquemia cerebral.¹⁸

Las ratas alcohólicas de la presente investigación mostraron incrementos significativos de las cifras de presión arterial sistólica y diastólica.

En estudios epidemiológicos realizados en poblaciones de los 2 sexos se ha encontrado que el consumo de etanol a dosis de 30 g al día está asociado a una prevalencia de hipertensión arterial con cifras $\geq 160, 95$ mm Hg, y este hallazgo es más frecuente en hombres jóvenes

En la presente investigación se observó que ambas presiones están afectadas, lo que pudiera deberse a varios factores: la edad del animal, dado que comienzan a ingerir

etanol en la etapa de adolescencia; la dosis empleada, la frecuencia de ingestión, el modo de administración del etanol y el tiempo total de exposición al tóxico.

En las ratas de la presente serie se utilizó la vía oral mediante cánula intraesofágica. Esto garantiza que se logren niveles de etanol en sangre de 0,2 a 0,4 %, los cuales son superiores a los reportados por el consumo voluntario en las ratas y son representativos de los alcanzados en el humano.⁴

El uso de la cánula intraesofágica en los modelos de alcoholismo ha sido uno de los métodos empleados con mayor éxito en los modelos biológicos de alcoholismo,⁴ pues permite que todos los animales reciban iguales cantidades de etanol al mismo tiempo. Se ha señalado que la desventaja del método radica en una mayor manipulación, lo que provoca estrés en los animales.¹⁹

Existe una correlación entre estrés, alcoholismo e hipertensión. Se ha planteado que el estrés es capaz de provocar hipertensión arterial esencial asociado a otros factores. Como se ha señalado en párrafos anteriores la cánula intraesofágica es capaz de ocasionar estrés.⁴ Para eliminar este factor, a los animales controles de la presente serie se les suministró agua en lugar de etanol, utilizando la cánula intraesofágica; de esta forma se puede afirmar que las variaciones de presión arterial que presentaron las ratas de los grupos experimentales se debieron a la exposición del tóxico y no a la manipulación.

El tiempo de tratamiento fue otro factor a tener en cuenta en las variaciones de las cifras de las presiones diastólicas y sistólicas en las ratas de este estudio.

El período de administración de etanol así como la dosis administrada, pudieran explicar los incrementos de ambas variables. Las ratas de 5 meses de este estudio presentaron valores de presión arterial significativamente mayores a las encontradas en las ratas de 3 meses. Esto se relaciona con reportes epidemiológicos que atribuyen una gran importancia al tiempo de ingestión de bebidas alcohólicas en la prevalencia de hipertensión arterial.^{12,13}

En el presente estudio las ratas fueron sometidas a un régimen diario de consumo de alcohol en un tiempo prolongado. Estudios realizados en alcohólicos que han ingerido durante un largo período de tiempo el tóxico, demuestran que el tiempo total de ingestión es una importante variable que refleja el efecto total acumulativo por exposición, por tanto, se asume la probabilidad que se produzcan alteraciones en la función de tejidos, órganos y sistemas de órganos por efecto acumulativo e incremento de la dosis de alcohol en el tiempo.^{12,13}

Estos hechos demuestran que el tiempo de exposición, la dosis, y el ritmo de ingestión son factores determinantes que deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar la relación alcohol -presión arterial.

Otro elemento importante a considerar, es el inicio de la ingestión de etanol en las etapas tempranas de la vida como lo es la adolescencia.^{11,20}

Se ha demostrado que el alcoholismo iniciado en etapas tempranas de la vida puede provocar daños severos.^{11,20} Esto demuestra que tanto los adolescentes como las ratas

que se encuentran en esta etapa de la vida son más sensibles al etanol y estos efectos son tiempo dependiente.

Effects of chronic alcoholism on the arterial pressure and heart rate in male adolescent rats

SUMMARY

The effects of chronic alcoholism initiated in the adolescence on arterial pressure and heart rate were characterized in male albino rats. They were divided into 2 groups (experimental and control) and 2 subgroups with different times of treatment (3 and 5 months) were organized. The experimental rats were administered ethanol by intraesophageal cannula. Arterial pressure and heart rate were studied by direct plethysmography. A two-way interactive ANOVA was used for the statistical processing of the results. The ingestion of ethanol produced an increase of the systolic and diastolic arterial pressure at 3 and 5 months of treatment. This rise was higher at 5 months of treatment. Heart rate did not show significant changes. It was concluded that the chronic ingestion of ethanol raises arterial pressure depending on time.

Key words: Chronic alcoholism, arterial hypertension, heart rate, adolescence, ethanol, rat.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aroti Hegde MD, Judit H. High prevalence of Alcoholism in dialysis patients. *Amer J Kidney Dis* 2000;35(6):1039-43.
2. Nakamura Y, Kobayashi Y, Ishikawa A, Maruyama K, Higuchi S. Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrosis have different frequencies and are independent risk factors in male japanese alcoholics. *J Gastroenterol* 2004;39(9):879-87.
3. Iladiba. Mortalidad cardiovascular y alcoholismo. *Rev Medicina Familiar* 2003; 17(1):32-4.
4. Jerreells TR, Pruett SB. Immunotoxic effects of ethanolin: Dean JH. *Immunotoxicology*. 18 ed. New York: Raven Press; 1994. p. 323-47.
5. Szalay F. Alcohol- induced gastrointestinal diseases *Orv Hetil* 2003;144(34):1659-66.
6. Philpot RM, Badanich KA, Kirstein CL. Place conditioning: age-related changes in the rewarding and aversive effects of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(4):593-9.
7. Pastino GM, Flynn EJ, Sultatos LG. Genetic polymorphisms in ethanol metabolism: issues and goals for physiologically based pharmacokinetic modeling. *Drug Chem Toxicol* 2000;23:179-201.
8. Santonastaso M, Zanatta N, Cioffi A, Garbelotto R, Cechetti E. Alcohol - related liver diseases in the aged. *Recenti Prog Med* 2000;91:113-5.

9. Maddock J, Glanz K. The relationship of proximal normative belief and global subjective norms to collage students alcohol consumption. *Addict Behav* 2005;30(2)315-23.
10. Anderson A, Due P, Holstein BF, Iverson I. Tracking drinking behaviour from age 15-19 years. *Addiction* 2003;98(11)1505-11.
11. Otaño Fabelo Y, Valdes Rodríguez Y. Algunas reflexiones sobre el alcoholismo en la comunidad. *Rev Cub Enfermer* 2004;20(3):67- 8.
12. Philpot RM, Badmich KA, Kirstain CI. Place conditioning age-related changes in the rewarding and aversive effects of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(4): 593-9.
13. Dorado Morales G, Varela Martínez I, Cepero Guedes A, Barreiro Alberdi O. Hábito de fumar y alcoholismo en un consultorio médico. *Rev Cub Enfermer* 2003;19(2):48-52.
14. Bone LR, Hill MN, Stalling R, Gelber AC, Barker A, Baylor I. Community health survey in an urban African-American neighborhood: distribution and correlates of elevated blood pressure.
15. Di Gennaro C, Barilli A, Guiffredi C, Gatti C, Montanari A, Vescovi PP. Sodium sensitivity of blood pressure in long-term detoxified alcoholi. *Hypertension* 2000;35:869-74.
16. Lima CT, Carvalho FM, Quadros C de A, Goncalves HR, Silva JA, Peres MF: Arterial hypertension and alcoholism among workers in an oil refinery. *Rev Panam Salud Pública* 1999;6:185-91.
17. Tomas A, Pearson MD. Alcohol and heart disease. *Circulation* 1996;94:3023-5.
18. Suter PM, Vetter W. Alcohol and ischemic stroke. *Nutr* 1999;57:310-4.
19. Preedy VR, Mc Intosh A, Bonner AB, Peters TJ. Ethanol dosage regimes in studies of ethanol toxicity: influence of nutrition and surgical interventions. *Addiction Biol* 1996;1:255-62.
20. Hemmingsson T, Lundberg I. Development of alcoholism: interaction between heavy adolescent drinking and later low sense of control over work. *Alcohol and Alcoholism* 2001;36(3):207-12.

Recibido: 25 de mayo de 2005. Aprobado: 14 de noviembre de 2005.
 Dra. *Aleida Herrera Batista*. Calle 194 No.1511 entre 15 y 17 Siboney, municipio Playa. Teléf: 271-6492.