

Efectos de la ingestión crónica de etanol sobre las características histológicas del riñón de ratas machos adolescentes

Effects of chronic ingestion of ethanol on the histological features of the adolescent male rats' kidney

Giselle Puldón Seguí^I; Aleida Herrera Batista^{II}; Héctor Ruiz Candina^{III}

^IEspecialista de I Grado. Profesora Auxiliar de Histología. Facultad de Ciencias Médicas "Victoria de Girón". La Habana, Cuba.

^{II}Dra. en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Histología. Profesora Consultante y Titular de Histología. Facultad de Ciencias Médicas "Victoria de Girón". La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de I Grado en Estomatología General Integral. Instructor. Facultad de Ciencias Médicas "Victoria de Girón". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se pretende conocer los efectos del alcoholismo crónico durante la adolescencia sobre las características histológicas del riñón en ratas. Se emplearon 42 ratas machos de 30 días de vida posnatal con las cuales se conformaron 2 grupos de 21 animales cada uno, tratados durante 3 y 5 meses y con cada grupo, 2 subgrupos: experimental (E) y control (C). A las ratas del grupo E se les suministró etanol a una dosis de 5/kg de peso corporal y al grupo C se le suministró agua, ambos mediante cánula intraesofágica. Al final del experimento se extrajeron ambos riñones y se obtuvieron cortes histológicos que se colorearon con hematoxilina y eosina. Se observó que las ratas del grupo experimental de 3 meses presentaron glomérulos hipertrofiados y algunos esclerosados con signos de hialinosis, así como corpúsculos con discontinuidad de la hoja parietal. Muchos túbulos renales presentaron aumento de la luz y signos de tubulorrexis. Las ratas de 5 meses presentaron glomeruloesclerosis focal colapsante con disminución de la talla glomerular y gran amplitud del espacio capsular. Algunos glomérulos presentaron signos de infiltración leucocitaria y material hialino. Se observaron túbulos renales muy dilatados, algunos mostraron pared con epitelio simple plano, material acidófilo en la luz y signos de tubulorrexis. Se concluye que la ingestión de altas dosis de etanol provocó alteraciones histológicas severas a nivel de los glomérulos y túbulos renales.

Palabras clave: alcoholismo, adolescencia, riñón, ratas, túbulos renales, glomérulo.

ABSTRACT

We intended to know the effects of chronic alcoholism during the adolescence on the histological features of rats' kidney. In study were included 42 male rats of 30 days of postnatal life divided into two groups of 21 animals each treated over 3 and 5 months and with each group, 2 subgroups: experimental (E) and control. The E group rats received ethanol in a dose of 5/kg of body weight and C group received water, both by intraesophageal cannula. At the end of experiment both kidneys were removed with histological sections stained with hematoxylin and eosin, as well as corpuscles with a lack of continuity of parietal folium. Many renal tubules showed a lumen increase and signs of tubulorrhexis. The 5 months of life had collapsing focal glomerulosclerosis with a decrease of glomerular size and large amplitude of capsular space. Some glomeruli had signs of leukocyte infiltration and hyaline material. There were renal tubules very dilated, some showed a wall with simple epithelium, acidophilic material by light and signs of tubulorrhexis. We conclude that ingestion of high doses of ethanol provoked severe histological alterations at level of glomeruli and renal tubules.

Key words: Alcoholism, adolescence, kidney, rats, renal tubules, glomeruli.

INTRODUCCIÓN

El alcoholismo es una enfermedad crónica incurable que afecta a más del 10 % de la población mundial. El abuso del 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.¹⁻⁴ Por otra parte se reporta que el consumo de bebidas alcohólicas se ha incrementado entre los adolescentes.⁵⁻⁷

Muchos jóvenes tienen su primer contacto con el alcohol entre los 12 y los 17 años, una edad que se considera temprana. Un estudio sobre el abuso de drogas ha revelado que cerca del 20 % de los adolescentes ha consumido alcohol⁸ en los meses previos a la investigación y un 10 % ingiere 5 o más copas cada tarde noche. En estudios realizados con roedores se demuestra que un consumo habitual de alcohol en la adolescencia, conocido como "exposición crónica intermitente al etanol", puede alterar la función cerebral y tener consecuencias y efectos negativos a largo plazo.⁹

Todo lo anterior hace que el estudio del alcoholismo en la adolescencia sea uno de los más importantes problemas para la salud pública en el mundo en general y en Cuba en particular, por ser esta una edad de gran riesgo,¹⁰ teniendo en cuenta que los adolescentes son muy sensibles a la droga y constituyen, junto a la infancia, una población particularmente importante para Cuba. La utilización de modelos

experimentales animales puede servir para aclarar aspectos importantes en el estudio de esta enfermedad, sus consecuencias y en su tratamiento.

Por otra parte se ha planteado que el abuso en la ingestión de alcohol provoca un amplio rango de disturbios electrolíticos y ácido-básicos en el organismo.¹¹ La severidad de los daños ha sido relacionada con la cantidad y el tiempo transcurrido ingiriendo bebidas alcohólicas. Existen evidencias que sustentan la hipótesis que plantea que el consumo habitual del tóxico provoca una variedad de efectos en el riñón y que grandes cantidades de etanol puede provocar un síndrome de necrosis tubular aguda,¹¹ aunque no se han descrito las alteraciones histopatológicas que la ingestión crónica de la droga provoca en este importante órgano.

Por todo lo antes expuesto el presente trabajo se propuso como objetivo caracterizar las posibles alteraciones histopatológicas del riñón en ratas adolescentes sometidas a tratamiento crónico con etanol.

MÉTODOS

Se emplearon 42 ratas albinas machos de 30 días de nacidas, con las cuales se conformaron 2 grupos de 21 animales cada uno y con tiempos de tratamientos de 3 y 5 meses. Con estos se conformaron 2 subgrupos, experimental (E) y control (C). A las ratas del grupo E se les suministró etanol al 40 % a una dosis de 5/kg/kg de peso corporal. La vía de administración empleada fue la oral, mediante una cánula intraesofágica. A las ratas del grupo C se les administró agua en iguales condiciones.

Al término del experimento las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico a una dosis de 40 mg/kg de peso corporal, se extrajeron ambos riñones a los cuales se les realizó un corte sagital y ambas mitades fueron fijadas en formalina tamponada al 12 %. Más tarde fueron deshidratadas con alcoholes crecientes, aclaradas con xilol, procesadas por el método de la parafina y por último se obtuvieron cortes histológicos de 7 micras que fueron realizados con un micrótopo marca Spencer. Las láminas obtenidas fueron coloreadas con la técnica de la hematoxilina y eosina.

Para evaluar las alteraciones de la estructura renal se utilizaron los siguientes parámetros histopatológicos:¹²

- Hialinización de los glomérulos. Se valoró de esta forma al depósito de material homogéneo y eosinófilo en los glomérulos.

- Esclerosis (glomeruloesclerosis). Se valoró de este modo a aquellas alteraciones en las cuales desaparecen los detalles estructurales del ovillo glomerular y se clasificaron de la siguiente forma:

- 1) segmentaria: cuando la afección interesa una parte del glomérulo,
- 2) mesangial: cuando afecta la región del mesangio,
- 3) difusa: cuando la lesión se extiende a todos los glomérulos y
- 4) focal: si afecta a un cierto número limitado de glomérulos.

Además se evaluó en los glomérulos esclerosados la presencia de gotas de lípidos, células espumosas, colapso de la membrana basal, aumento de la matriz mesangial y depósito de material hialino.

Se denominó glomeruloesclerosis focal colapsante al colapso y esclerosis de todo el ovillo glomerular.

Se evaluó como hiper celularidad o hipertrofia glomerular a aquellos glomérulos en los que fue muy evidente el incremento del número de células en los ovillos glomerulares (células mesangiales, endoteliales o células epiteliales parietales). Esto puede ir acompañado de infiltración leucocitaria (neutrófilos, monocitos y linfocitos) y formación de semilunas.

Se valorarán también los cambios morfológicos de las células epiteliales consistentes en vacuolización, retracción y desprendimiento de las células de sus membranas basales.

Se evaluó la presencia de células espumosas (células cargadas de lípidos) tanto en los glomerulos como en los túbulos renales.

Y por último se valoró la presencia de tubulorrexis. Se denominó así a la presencia de extensas zonas con características aparentemente normales acompañadas de rotura de la membrana basal de los túbulos renales proximales o distales.

RESULTADOS

En los cortes histológicos de ratas controles de 3 y 5 meses no se detectaron alteraciones aparentes de la estructura renal, teniendo en cuenta que se enmarcó el estudio en la corteza renal. En los cortes de ratas experimentales de 3 meses se comprobaron cambios en la estructura del riñón relacionados con los corpúsculos y con los túbulos contorneados proximales y distales. En relación con los glomérulos renales se pudo apreciar hipertrofia glomerular alternando con glomérulos cuya talla aparentaba ser normal y un reducido número de glomérulos con esclerosis focal (Fig. 1).

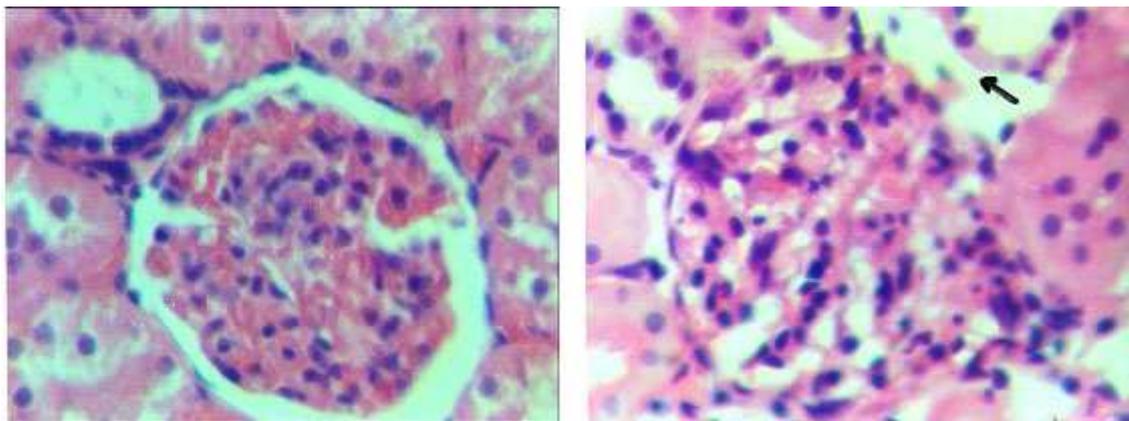


Fig. 1...A la izquierda se observa un corte de riñón de una rata control de tres meses. Se observa un corpúsculo renal y túbulos renales con características normales. A la derecha se aprecia un corte de una rata de tres meses alcohólica. Se aprecia hipertrofia glomerular con ausencia del espacio capsular, túbulos renales dilatados, con signos de tubulorrexis. Técnica H/E. Magnificación 800 X.

Se apreciaron signos de hialinosis en un escaso número de glomérulos, así como corpúsculos que presentaron discontinuidad de la hoja parietal de la cápsula de Bowman. Muchos de los túbulos renales proximales y distales presentaron aumento evidente de la luz y en algunos casos, células epiteliales con aspecto espumoso y signos de tubulorrexis. Estos alternaban con túbulos renales de características normales.

Las ratas experimentales de 5 meses se caracterizaron por presentar gloméruloesclerosis focal colapsante alternado con glomérulos aparentemente normales y un escaso número de glomérulos hipertróficos. Aquellos glomérulos que presentaron esclerosis colapsante mostraron una disminución marcada de la talla y gran amplitud del espacio capsular, en algunos de ellos se observó muy aumentado del espacio capsular en el polo urínifero. Se observaron células en apoptosis tanto en glomérulos esclerosados como en los normales, más numerosos en los primeros.

Algunos glomérulos presentaron signos de infiltración glomerular y material hialino. Al observar los túbulos contorneados proximales y distales se evidenció que los túbulos estaban muy dilatados con una notable reducción en la altura del epitelio de la pared en los túbulos distales coexistiendo con un aumento del diámetro; en ocasiones, llegaron a presentar epitelio muy aplanado y material hialino acidófilo en la luz (Fig. 2).

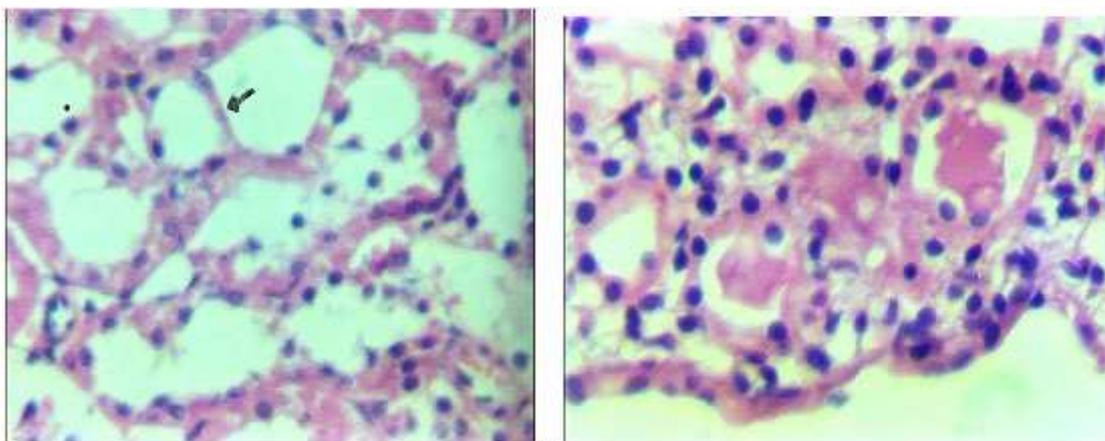


Fig. 2. A la izquierda se observa el riñón de una rata alcohólica de cinco meses. Túbulos renales distales muy dilatados con disminución de la pared. A la derecha se observan Túbulos renales distales con luz amplia y material hialino en su interior. Técnica H/E. Magnificación 800 X.

Algunos túbulos distales presentaron máculas discontinuas, así como signos de tubulorrexis. Algunos túbulos contorneados proximales presentaron depósito de material hialino acidófilo en la luz, también se visualizaron túbulos proximales con luz muy amplia así como células epiteliales espumosas. Se comprobó además la presencia de tubulorrexis acompañada de signos de apoptosis. (Fig. 3).

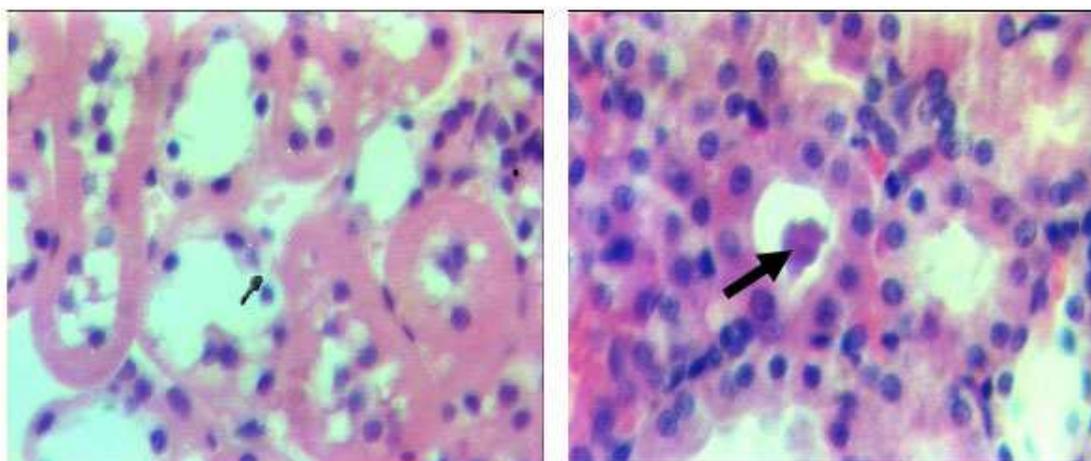


Fig. 3. A la izquierda se observan túbulos distales dilatados y signos de tubulorrexis en el riñón de la rata alcohólica de cinco meses. A la derecha se observa un corte con un túbulo renal proximal con material hialino en su luz. Técnica H/E. 800.

DISCUSIÓN

Las ratas adolescentes que ingirieron etanol por un tiempo prolongado presentaron alteraciones histotopológicas severas en el parénquima del riñón que quizás expliquen los incrementos en las presiones arteriales sistólicas y diastólicas reportadas en un trabajo anterior.¹³

En la presente investigación se comprobó que las ratas alcohólicas presentaron signos de daños severos del parénquima de la corteza renal a nivel de los

glomérulos y túbulos renales proximales y distales. En las ratas de 3 meses predominaron los glomérulos hipertróficos, en tanto a los 5 meses se comprobó un número elevado de glomérulos con esclerosis focal. Según se plantea en la literatura la hipertrofia glomerular se acompaña de alteraciones hemodinámicas como aumento del filtrado glomerular en cada nefrona, aumento del riego sanguíneo e incremento de la presión transcapilar y a menudo se observa hipertensión en la circulación general.¹²

En los glomérulos esclerosados se observaron células espumosas, colapso de la membrana basal, así como depósito de material hialino. Estas características corresponden con las descritas por otros autores en la glomeruloesclerosis.¹² Se ha señalado que la glomeruloesclerosis focal suele coexistir con glomérulos hipertróficos que mantienen la función renal dentro de límites normales.¹²

El predominio de glomérulos hipertróficos en las ratas tratadas de 3 meses lleva a pensar que la hipertrofia glomerular aparece al inicio del fallo renal presente en estas ratas, y que la glomeruloesclerosis focal aparece más tarde siendo predominante en los riñones de ratas alcohólicas de 5 meses. Es probable que los glomérulos hipertróficos que acompañan a los esclerosados tengan función compensatoria, y sean los encargados de conservar la función renal compatible con la vida en estas ratas.

A pesar de todo esto, la glomeruloesclerosis se va extendiendo a todos los glomérulos, lo cual conduce a un círculo vicioso de glomeruloesclerosis continuada que culmina con la aparición de una glomeruloesclerosis difusa. Se ha postulado que la sucesión de fenómenos que conducen a la esclerosis en los glomérulos indica lesión de células endoteliales y epiteliales, mayor permeabilidad glomerular para las proteínas, acumulación de proteínas en la matriz mesangial y depósito de fibrina.² Esto va seguido de proliferación de las células mesangiales, infiltración leucocitaria, mayor depósito de matriz extracelular y esclerosis de los glomérulos.¹²

Al parecer, el deterioro de la función renal suele guardar mayor relación con la extensión de la lesión tubulointersticial que con el grado de lesión glomerular secundario a la exposición crónica al etanol. Se han descrito varios tipos de enfermedad glomerular, como la esclerosis focal segmentaria, la glomerulonefritis proliferativa difusa y la nefropatía membranosa que cursan con daños tubulointersticial, lo cual conduce a la disfunción renal, que ha sido planteada por otros autores en pacientes alcohólicos.^{15,16}

Numerosas alteraciones fueron encontradas a nivel de los túbulos renales proximales y distales como fue la evidente dilatación de estos túbulos con disminución de la altura del epitelio de la pared. En algunos túbulos distales se pudo comprobar un epitelio simple plano y un aumento del diámetro de la luz en ambos túbulos contorneados. Como es conocido, la membrana basal tubular es un componente importante que mantiene la integridad de las células del epitelio de los túbulos. Cambios en la estructura de las membranas basales de los túbulos se asocian frecuentemente con diversas enfermedades glomerulares y tubulointersficiales.¹⁵ En el presente trabajo se comprobó a nivel de los túbulos proximales y distales de ratas alcohólicas de 5 meses signos de roturas de las membranas basales con pérdida de la integridad de los túbulos. Estas alteraciones se han definidas como tubulorrexis.¹²

La tubulorrexis es un signo observado con frecuencia en enfermedades renales como la necrosis tubular aguda.¹² Los cambios histológicos encontrados en las ratas experimentales pudieran deberse a varios factores como 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. El tiempo de exposición al tóxico, la dosis, y el ritmo de ingestión pudieran constituir factores determinantes que deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar la relación entre alcoholismo y daño renal.

Se concluye que en la muestra estudiada el alcoholismo crónico provocó alteraciones histológicas fundamentalmente en los glomérulos y túbulos renales proximales y distales, las cuales fueron tiempo dependientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García Gutiérrez E, Lima Mompó G, Aldama Vilas L, Casanova Carrillo P, Feliciano Álvarez V. Alcoholismo y sociedad, tendencias actuales. Rev Cubana Med Milit. 2004;33(3) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572004000300007&lng=es&nrm=iso&tIng=es
2. Nakamura Y, Kobayashi Y, Ishikawa A, Maruyama K, Higuchi S. Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics. J Gastroenterol. 2004;39(9):879-87.
3. Fernández Salazar LI, Garrote Agrados JA, Álvarez Gago T, Velayos Jiménez B, de la Fuente Aller R, González Hernández JM. Influencia de la esteatosis en la respuesta inmune hepática frente al VHC. Revista de la ACAD. 2008;XXIV (1):5-10. Disponible en: http://www.acad.es/revistas/articulos_pdf/ACAD_abr2008_5.pdf
4. Szalay F. Alcohol-induced gastrointestinal diseases Orv Hetil. 2003;144 (34):1659-66.
5. Urquieta JE, Hernández-Ávila M, Hernández B. El consumo de tabaco y alcohol en jóvenes de zonas urbanas marginales en México. Salud Pública Mex. 2006; 48 supl. I: S30-S40
6. Oliveira DP, Areco KN, Silveira Filho D. Alcohol y alcoholismo entre adolescentes de la Red Estatal de Enseñanza de Cuiabá, Mato Grosso. Revista de Saúde Pública. 2005;39(4):585-92.
7. Contreras Camacho I, Luna Domínguez M del C, Arrieta Pérez RT. Auto-concepto del adolescente con y sin consumo de tabaco y alcohol. Rev Fac Med UNAM. 2008;51(6):239-42.
8. Juventud y alcohol. Oferta educativa de la Fundación Alcohol y sociedad. [Monografía en Internet]. [Consultado 2007 Marzo 20]. Disponible en: <http://www.alcoholysociedad.org/esp/pedagogico.htm>
9. El abuso de alcohol en la adolescencia daña al cerebro. [Monografía en Internet]. [Consultado 2007 Marzo 20]. Disponible en: http://www.elmundo.es/elmundosalud/2003/10/14/salud_personal/1066155582.html

10. Patia Spear L. Alcohol's effects on adolescents. Alcohol Research & Health. 2002;26(4):287-91.
11. Deighan CJ, Wong KM, Mc Laughlin KJ, Harden P. Rhabdomyolysis and acute renal failure resulting from alcohol and drug abuse. QJM 2000;93:29-33.
12. Robbins. Patología Estructural y Funcional. 6ta. ed. S.A.U: Mc Graw-Hill Interamericana de España; 2000.
13. Herrera Batista A, Puldón Seguí G, Díaz Rondón Belsis, Bacallao Gallestey J: Efectos del alcoholismo crónico sobre la presión arterial y frecuencia cardiaca en ratas adolescentes machos. Rev Cubana Invest Bioméd [online]. 2006, vol. 25, no. 1 [citado 2009-03-19]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002006000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
14. Trinn C, Zoke S, Toth T, Nagy J. Paracetamol induce acute interstitial nephritis superimposed on mesangiocapillary glomerulonephritis. Acta Physiol Hung. 1996;84(4):469-70.
15. Sinniah R, Khan TN Renal tubular basement membrane change in tubulointerstitial damage in patients with glomerular disease. Ultraestruct Pathol. 1999;23:359-68.
16. Cecchiu E, De Marchi S. Alcohol misuse and renal damage. Addiction Biology. 1996;1:7-17.

Recibido: 9 de abril de 2010.

Aprobado: 2 de junio de 2010.

Dra. Giselle Puldón Seguí. Facultad de Ciencias Médicas "Victoria de Girón". Calle 194 No. 1511 entre 15 y 19, Siboney, municipio Playa. Ciudad de La Habana, Cuba. Teléfono 271 6492. Correo electrónico: gisellep@giron.sld.cu