



Hipervitaminosis A y lesiones hísticas hepáticas en ratas Sprague Dawley recién nacidas

Hypervitaminosis A and hepatic tissue lesions in newly born Sprague Dawley rats

Dunia Teresita Paredes Lazo, ¹José Guillermo Sanabria Negrín, ²Isvel Zaldívar Garrit, ³Amado Crespo Dueñas ⁴

¹ Médica. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y en Histología. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Cuba. dunia@infomed.sld.cu

² Médico. Especialista de Segundo Grado en Histología. Profesor Consultante. Doctor en Ciencias Biológicas e Investigador Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Cuba. joseg_50@infomed.sld.cu

³ Médico. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y en Histología. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Cuba. isvelzg@infomed.sld.cu

⁴ Médico. Especialista de Segundo Grado en Histología. Profesor Auxiliar y Consultante. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Cuba. amado@infomed.sld.cu

Recibido: 18 de septiembre de 2017
Aprobado: 27 de noviembre de 2017

RESUMEN

Introducción: la hipervitaminosis A es capaz de provocar cambios morfo-histológicos en diferentes órganos y tejidos que pueden provocar graves consecuencias en las gestantes y el producto de su concepción.

Objetivo: evaluar los efectos de la hipervitaminosis A durante la gestación sobre el tejido hepático en crías de ratas Sprague Dawley.

Método: se realizó un estudio experimental utilizando ratas Sprague Dawley gestadas en dos grupos, con dos ratas en cada uno entre septiembre 2015 y febrero 2016. Grupo control: sin tratamiento. Grupo experimental: recibió vitamina A, 50 µg/g durante los primeros

16 días de preñez. A las 2 horas de nacidas las crías (n=12 por grupo) fueron analizados los hígados mediante histología y morfometría. Se estudiaron variables cualitativas y cuantitativas. Las primeras fueron comparadas mediante la prueba de X²; las cuantitativas, mediante prueba de diferencia de medias. Todas se verificaron al 95 % de certeza.

Resultados: en el grupo tratado se encontró incremento significativo (p<0.05) de degeneración vacuolar hepatocitaria, hiperplasia de las células de Küpffer y la congestión sinusoidal. La necrosis hepatocelular y la congestión de las venas centrales no fueron diferentes. Se encontró aumento significativo (p<0.05) del volumen nuclear en las 3 zonas del acino hepático.

Conclusiones: la hipervitaminosis A (50µg/g), durante el embarazo en ratas, produce alteraciones hepáticas en las crías recién nacidas, por tanto, es necesario un balance en la ingestión de vitamina A, sobre todo durante el embarazo, para contribuir a una mejor calidad de las gestantes, a favor de mejorar el Programa Materno Infantil del país.

DeCS: HIPERVITAMINOSIS A; RATAS; HEPATOPATÍAS.

ABSTRACT

Introduction: hypervitaminosis A is capable of causing morpho-histological changes in different organs and tissues that can cause serious consequences in pregnant women and the product of their conception.

Objective: to evaluate the effects of hypervitaminosis A during pregnancy on liver tissue in broods of Sprague Dawley rats.

Method: an experimental study was carried out using Sprague Dawley rats bred in two groups, with two rats each one, between September 2015 and February 2016. Control group: no treatment. Experimental group: was given vitamin A, 50 µg / g during the first 16 days of pregnancy; 2 hours after the litter was born (n = 12 per group) the livers were analyzed by histology and morphometry. Qualitative and quantitative variables were studied. The first ones were compared by the X² test; the quantitative ones through a test of means difference. All were verified at 95% of certainty.

Results: in the treated group a significant increase (p <0.05) of vacuolar hepatocyte degeneration, hyperplasia of the Küpffer cells and sinusoidal congestion were found. The hepatocellular necrosis and the congestion of the central veins were not different. A significant increase (p <0.05) in nuclear volume was found in the 3 zones of the hepatic acinus.

Conclusions: hypervitaminosis A (50µg / g), during pregnancy in rats, produces liver alterations in newborns, therefore a balance in the intake of vitamin A, especially during pregnancy, it is necessary to contribute to a better quality of pregnant women, in order to improve Maternal and Child Program of the country.

DeCS: HIPERVITAMINOSIS A; RATAS; LIVER DISEASES.

INTRODUCCIÓN

El estado nutricional materno es un factor determinante en el crecimiento y salud fetal y del recién nacido. Existe evidencia científica de que el inadecuado estado nutricional en la gestación genera efectos deletéreos en la salud materno-fetal. ⁽¹⁾ En el mismo juegan un papel importante

las vitaminas, como precursoras de coenzimas que regulan las reacciones químicas intracelulares. Sin embargo, el consumo de estos productos se ha convertido en una práctica habitual por parte de la población general, y es sumamente frecuente durante la consulta médica enfrentarse a la solicitud de vitaminas por parte de los pacientes, quienes consideran dichos productos benéficos para su salud y libres de efectos deletéreos.

La vitamina A (holo-trans-retinol antixeroftálmica o retinol) participa en todos los procesos normales de proliferación, desarrollo embrionario, integridad de las membranas epiteliales, debido a su intervención en la síntesis de glucoproteínas que contribuyen a mantener la integridad del tejido epitelial en todas las cavidades del cuerpo, ⁽²⁾ y además participa en los mecanismos de diferenciación celular, interviene en la reproducción, desarrollo esquelético, espermatogénesis, hemopoyesis, depuración de los radicales libres, en la respuesta inmune ante infecciones y en la protección contra diversos tumores. ⁽²⁾

Sin embargo, la OMS se ha trazado como estrategia de salud pública algunas orientaciones sobre los efectos y la inocuidad de la administración de suplementos de Vitamina A durante el embarazo, y no se recomienda administrar suplementos de vitamina A durante el embarazo como parte del tratamiento prenatal sistemático para prevenir la morbilidad y la mortalidad materno-infantil. ⁽³⁾

La vitamina A se encuentra disponible en formulaciones vitamínicas para el tratamiento prenatal, y por lo general las embarazadas toleran bien las dosis recomendadas de suplementos de vitamina A, pero esta puede ser tóxica para la madre y el feto cuando las dosis superan las 10 000 UI diarias o las 25 000 UI semanales. ⁽³⁾ Este consumo multivitamínico durante el embarazo es actualmente cada día más cuestionado, ya sea por prescripción facultativa, como estimulante, o para engordar o complemento de la dieta, ⁽⁴⁾ sin embargo, se plantea que se debe evitar cuando los

mismos son superiores a 700 µg/día porque pueden ser teratógenos y se recomienda evitar consumir hígado y productos derivados de éste durante el embarazo. ⁽⁵⁾

La deficiencia de vitamina A conduce al desarrollo de defectos embrionarios, sea por defecto en el receptor para los retinoides, por deficiencia de la misma vitamina o por el incremento en el catabolismo de la enzima CYP26, que genera el patrón de respuesta del ácido retinoico necesario para el desarrollo posterior del cerebro. ⁽⁶⁾

Las necesidades diarias de vitamina A dependen del sexo del sujeto: Hombres: Retinol: 700 mg; otros compuestos con actividad equivalente al retinol: 900 µg vs. Mujeres: Retinol: 600 mg; otros compuestos con actividad equivalente al retinol: 700 µg. La dosis máxima diaria permitida de suplementación es de 1 000 µg de compuestos con actividad equivalente a la del retinol (RAE del inglés "Retinol-Activity-Equivalents"). La tolerancia máxima diaria es de 3 000 µg de RAE (que se corresponde con 10 000 UI de Vitamina A). Cantidades superiores pueden provocar cuadros de intoxicación por hipervitaminosis. ⁽⁵⁾

Las concentraciones escogidas de vitamina A, establecidas por el Consejo de Investigación Nacional (NRC, Estados Unidos), para una rata, son de aproximadamente 0.37–4 UI. ⁽⁶⁾

La hipervitaminosis A (toxicidad) se produce cuando se consume o administra intramuscularmente excediendo la capacidad de combinación o unión de la proteína transportadora de retinol (RBP) por periodos de tiempo cortos o prolongados. Cuando la absorción es relativamente rápida y es baja la depuración plasmática se puede producir toxicidad aguda (hipervitaminosis A aguda) a las pocas horas después de ser consumida o inyectada una dosis del compuesto lo suficientemente alta. Al contrario, la hipervitaminosis A crónica aparece cuando dosis más pequeñas de vitamina A preformada se administran durante un periodo más prolongado, de meses a años. ⁽⁷⁾

Desde hace más de 100 años, nuestra sociedad ha creído el mito de que mientras mayor sea la cantidad de vitaminas ingeridas, mejor será la salud del individuo. El tema de la sobreprescripción de vitaminas en Cuba constituye un riesgo aparentemente inofensivo sobre todo para las embarazadas, donde la ingestión excesiva de vitamina A (ya sea en productos dietéticos como en farmacéuticos) puede traer consecuencias fatales para la madre y el feto.

Además de estos aspectos controversiales no existen trabajos al respecto en Pinar del Río, ni en humanos ni en animales de experimentación.

El problema científico ha sido: ¿Cómo contribuir al conocimiento de los efectos de la hipervitaminosis A en embarazadas?

Por todo lo anterior el propósito de este trabajo ha sido evaluar las alteraciones hepáticas en las crías de ratas Sprague Dawley cuyas madres sufren de hipervitaminosis A provocada durante su gestación.

MÉTODO

Se realizó un estudio experimental, prospectivo y transversal de casos y controles en ratas Sprague Dawley, en la Facultad de Ciencias Médicas "Ernesto Guevara de la Serna" de la Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, en el período comprendido entre septiembre 2016 - febrero 2017, para lo cual se formaron dos grupos con tres animales (ratas madres) cada uno, un grupo control que no recibió ninguna dosis de vitamina A, y un grupo experimental que recibió 50 µg/g de peso corporal de vitamina A durante los primeros 16 días de la gestación.

Fueron sacrificadas 12 ratas (según las normas de eutanasia para animales de

experimentación) a las dos horas de nacidas, de cada grupo, que constituyeron la muestra estudiada. Estos grupos experimentales se mantuvieron en condiciones de alimentación, suministro de agua y climatización, controlados.

Se escogió la rata pues es una especie aceptada para el estudio planteado, por la factibilidad de su manejo, número de fetos, factibilidad económica de manutención; además presenta corto tiempo de gestación y estabilidad genética. Se utilizó la raza Sprague Dawley por su factibilidad al momento de la investigación.

Todas las hembras fueron alojadas en grupos de 3 por caja (cajas T2) y los machos a razón de dos por caja (cajas T3). Antes del apareamiento los machos fueron ubicados individualmente en cajas T2. Posterior al apareamiento, las hembras presuntamente preñadas, se alojaron a razón de 1 por caja (cajas T2) hasta el final del estudio. Todas las cajas son plásticas con tapa de rejilla (INPUD) y se ubicaron en estantes. Se mantuvieron con encamado de bagazo de caña desmeollado, esterilizado en autoclave (POT 01.01.05.003) en la Dirección de Animales Gnotobióticos del CENPALAB. ⁽⁸⁾

El grupo experimental tratado con sobredosis de vitamina A (n=3) recibió Vitamina A, 50 µg/g de peso corporal, por vía oral, entre los días 0 y 16 de la gestación. La dosis utilizada fue la dosis mínima teratogénica en las ratas Sprague Dawley. ⁽⁴⁾

Se extrajo el hígado de cada rata hija, a cada uno de los cuales se le realizó un corte sagital, y ambas mitades fueron fijadas en formalina tamponada al 10 %. Más tarde las muestras fueron deshidratadas con alcoholes de gradación creciente, aclaradas con xilol, procesadas por el método clásico de inclusión en la parafina y por último se obtuvieron cortes histológicos de cinco µm de grosor realizados con un micrótopo y cuchilla de acero que fueron teñidos con hematoxilina y eosina, y examinadas bajo microscopio de campo brillante para examinar las variables cualitativas.

Se realizó además el estudio morfométrico de las muestras a través de la colocación de las preparaciones en el microscopio Motic con imágenes digitales captadas por un cámara Moticam tres, y se tomaron medidas utilizando el software Motic para estudiar el volumen nuclear de los hepatocitos.

La digitalización de las imágenes fue realizada con una cámara digital Moticam tres, acoplada al microscopio (con objetivos de 20x, 40X y 100X) y conectada a un ordenador para la recogida de estas imágenes. Se seleccionaron las muestras con el objetivo de 20x, luego se procedió a la digitalización de las fotos con el objetivo 40x, con una magnificación de 2 500 y cámara de 3MP entre 2 048 x 1 536 píxeles; para ello se buscaron marcadores biológicos en el tejido, que permitieron delimitar el área a estudiar.

Para la determinación del volumen nuclear de los hepatocitos, de cada animal se midieron 30 hepatocitos: 10 de la zona periportal, 10 de la perivenosa y 10 de la intermedia. Fueron seleccionadas las tres zonas del acino hepático de Rappaport donde se observaban bien los nucléolos, de manera tal que propiciara la parte más ancha del núcleo, y que se delimitara bien su contorno. Se excluyeron las células binucleadas. ⁽⁷⁾

La medición se llevó a cabo contorneando los núcleos celulares, así como trazando rectas entre puntos para obtener los diámetros mayor y menor, ya que el núcleo no es una circunferencia exacta, luego en hoja de cálculo se aplicó la fórmula de Palkovits. ⁽⁸⁾

Donde el volumen $V = 1.04\pi(ab)$, en la cual a es el diámetro mayor y b el diámetro menor, medidos en μm , y el volumen se expresó en μm^3 .

Variables utilizadas:

Cualitativas: Degeneración vacuolar hepatocitaria, necrosis, eritropoyesis extramedular, hiperplasia de las células de Küpffer, congestión de la vena central, congestión o dilatación sinusoidal. Variables nominales dicotómicas: presencia o ausencia.

Cuantitativas: Volumen nuclear. Variable continua, dada en μm^3

Se utilizaron los procedimientos de la estadística descriptiva mediante frecuencias para las cualitativas, y mediante los indicadores de posición central y variabilidad para la cuantitativa. Las comparaciones entre casos y controles se verificaron mediante Chi cuadrado corregido mediante la corrección de Yates para las cualitativas, y para la cuantitativa, previa comprobación de la homocedasticidad, se realizó la comparación de medias a través de la prueba de la t de Student.

El trabajo fue conducido y se rigió por lo establecido en la Guía de Buenas Prácticas para el Cuidado, Uso, y Reproducción de los Animales para la Experimentación en el CENPALAB y los Procedimientos Operacionales de Trabajo establecidos para el desarrollo de todas las actividades en el CENPALAB. ⁽⁸⁾

RESULTADOS

Las variables cualitativas estudiadas fueron vistas tanto en casos como en controles (tabla 1). Sin embargo, la mayoría de ellas resultaba presente en frecuencia mayoritaria entre los casos, como ocurrió con la degeneración vacuolar hepatocitaria, la hiperplasia de las células de Küpffer, y la congestión o dilatación sinusoidal.

Tabla 1. Distribución de frecuencias de las variables cualitativas en casos y controles y resultados del χ^2 corregido con su significación. Entre septiembre 2015 y febrero 2016.

Variables cualitativas	Experiment al (n1=12)		Controles (n2=12)		χ^2C	p
	No.	%	No.	%		
Degeneración vacuolar hepatocitaria	12	100	1	8,3	16,78	4×10^{-9}
Necrosis hepatocitaria	8	66,7	2	16,7	4,29	0,04
Eritropoyesis extramedular	12	100	10	83,3	0,55	0,46
Hiperplasia de las células de Kupffer	9	75	-	-	11,38	0,0007
Congestión de la Vena Central	6	50	2	16,7	1,69	0,19
Congestión o Dilatación sinusoidal	12	100	2	16,7	13,89	0,0002

Fuente: base de datos

Con respecto al volumen nuclear (tabla 2) se encontraron mayores dimensiones entre los casos vs controles de manera significativa, en cualquiera de las tres zonas hepáticas estudiadas.

Tabla 2. Volumen nuclear de los hepatocitos en las zonas peri-vena central, intermedia y periportal en casos con hipervitaminosis A y controles sin tratamiento.

ZONA	CASOS		CONTROLES						
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	F Levene	p	t	gl	p
PERI-VENA CENTRAL	877,9	19,8	781,2	28,1	3,86	0,06	9,7	22	< 0,001
INTERMEDIA	823,5	21,6	743,6	32,6	1,35	0,26	7,1	22	< 0,001
PERIPORTAL	732,5	25,8	667,1	25,4	0,34	0,56	6,3	22	< 0,001

Fuente: Base de datos.

DISCUSIÓN

Según lo sustentado por la literatura se plantean los riesgos que pueden aparecer después de una ingesta excesiva de vitamina A. La vitamina A es un nutriente esencial para animales y humanos porque no puede ser sintetizada en el organismo, por lo que se obtiene o se incorpora a la dieta regular del ser humano. ⁽⁵⁾

Esta molécula participa en todos los procesos normales de proliferación, desarrollo embrionario, integridad de las membranas epiteliales, participa en los mecanismos de diferenciación celular e interviene en la reproducción y desarrollo esquelético. ⁽¹⁰⁾

La toxicidad de esta vitamina viene dada por consumos mayores a 15,000 μg para adultos y 6000 μg para niños. El período de mayor sensibilidad a los teratógenos es el periodo de organogénesis, (18–60 días postconcepción) en la mujer y de 10 a 16 días en las ratas de experimentación. ⁽¹¹⁾

La degeneración vacuolar hepatocitaria, que apareció en el 100 % de los casos, pudiera explicarse porque la vitamina A produce un aumento de células apoptóticas hepáticas ⁽¹³⁾ que se manifiestan al microscopio electrónico por la presencia de degradación focal del citoplasma, generando zonas oscuras por la degeneración de las vacuolas y al microscopio óptico por zonas claras. ^(4,5)

Además, se plantea que cuando las ratas se exponen a estrés crónico, esto produce gran sensibilidad hepática, desarrollando degeneración hepatocitaria y haciéndose significativamente heterogéneo el citoplasma de estos. ⁽¹²⁾

La degeneración vacuolar y la necrosis hepatocitaria aparecen como mecanismos de defensa ante la agresión de partículas extrañas, intoxicaciones, cambios hemodinámicos, o alteración en los genes relacionados con la apoptosis. La determinación de la causa exacta necesita estudios extensos. ^(11,12)

La necrosis hepatocitaria se presentó en el 66,7 % de los casos y en el 16,8 % de los controles, significativamente mayor entre los casos. Estudios realizados plantean que la hipervitaminosis A, a largo plazo, determina marcados cambios a nivel hepático como son: necrosis hepatocelular, además de degeneración grasa y cirrosis en los animales experimentales. ⁽¹³⁾

Las alteraciones que aparecen en el hígado dependen de las dosis administradas de vitamina A y se deben a la liberación de las hidrolasas ácidas desde los lisosomas, después de la destrucción de sus membranas por el exceso de vitamina A libre, que determinan la necrosis tisular y el incremento en la actividad de las

aminotransferasas, enzimas indicadoras de daño tisular. ⁽¹³⁾

La hematopoyesis extramedular (EH) se define como hematopoyesis (formación de elementos precursores sanguíneos) que ocurre en los órganos fuera de la médula del hueso; ocurre en las condiciones diversas, incluso en el desarrollo fetal, en las respuestas inmunes, y en circunstancias patológicas. Durante el desarrollo fetal, antes de la formación de médula ósea madura, la EH ocurre en la bolsa de Ratcke, en el hígado fetal, y bazo, también ocurre durante las respuestas inmunes activas al patógeno. Frecuentemente la mayoría de estas respuestas ocurren en el bazo y el hígado para la producción de células presentadoras de antígeno y fagocitos. Así, la EH ocurre activamente o pasivamente en respuesta a los cambios diversos del ambiente hematopoyético extramedular. ⁽¹²⁾

Un ejemplo clásico de EH es la eritropoyesis ectópica aumentada en hígado o bazo en situaciones de hipoxia debido al aumento en la producción de eritropoyetina. La EH puede ser clasificada en categorías activas o pasivas. La hematopoyesis normal que ocurre en la bolsa de Ratcke fetal, hígado, y bazo, es un ejemplo de EH activa, y se considera como un proceso esencial para el desarrollo fetal normal. Otro ejemplo de EH normal es el que ocurre en el bazo e hígado durante las respuestas inmunes a la infección. ⁽¹⁴⁾

La eritropoyesis extramedular es un fenómeno fisiológico del hígado. El hígado fetal es un órgano hematopoyético principal, y los hematíes, los leucocitos y las plaquetas derivan de la mesénquima que cubre el endotelio sinusoidal. Esta actividad continúa hasta el séptimo mes del embarazo en humanos, pero en animales de experimentación tales como los roedores continúa en la vida extrauterina, como se comprobó, y es frecuente detectar megacariocitos en el órgano (poner imagen de casos y controles), y todo parece indicar que la hipervitaminosis A, en las dosis usadas y por el tiempo usado en las progenitoras, no tuvo acción morfológica distintiva en

las crías (casos y controles) como se evidenció en el presente estudio.

La hiperplasia de las células de Kupffer apareció en el 75 % de los casos con hipervitaminosis A, y sin embargo no se presentó en ninguna rata del grupo control, esto coincide con lo planteado por la literatura. ⁽¹⁵⁾

La localización en las sinusoides hepáticas de las células de Kupffer permite fagocitar eficazmente cualquier variedad de patógenos que entren a las venas portales o las circulaciones arteriales. Ellas intervienen en la defensa contra las partículas y materiales inmunorreactivos que pasan del tracto gastrointestinal por la circulación portal. De acuerdo con la modificación o alteración de estas células su función está estrechamente asociada con la patogénesis de varios tipos de enfermedades, incluyendo las virales, como las hepatitis, la enfermedad del hígado graso no alcohólico, la colestasis intrahepática, y la fibrosis. ⁽⁵⁾

Se han mostrado que las células de Kupffer contienen alrededor de 1.4 % de retinoides hepáticos. Estudios más recientes informaron que estas células contienen aproximadamente el 12 % de la vitamina A hepática. Las células de Kupffer contienen remanentes de quilomicrones, ya que presentan propiedades específicas para el reconocimiento de los mismos. In vitro, las células de Kupffer contienen más remanentes de quilomicrones que los hepatocitos. Debido a su escasa proporción en el hígado, su contribución en la captación de remanentes de quilomicrones hepáticos es obviamente muy baja. ⁽¹⁵⁾

Los ratones muestran acumulación masiva de lípidos neutros (principalmente los ésteres del colesterol) en las células de Kupffer, sugiriendo que, por lo menos bajo condiciones patológicas, las células de Kupffer presumiblemente también aumentan las cantidades de lípidos neutros, incluso la vitamina A. ^(13, 15)

La congestión de las venas centrales no mostró diferencias entre casos y controles (tabla 1). En casos de intoxicación extrema, las venas centrales, según se plantea, desarrollan esclerosis. Además, alrededor de las venas centrales aparecen zonas de apoptosis y congestión focal asociadas a la hiperplasia e hipertrofia de las células almacenadoras de grasa (Células de Ito). Se reveló infiltración celular inflamatoria en áreas periportales. (13,15) El área portal muestra la vena porta intensamente congestionada, proliferando los conductos biliares con infiltración de células mononucleares, y en cuanto a las venas centrales aparecen dilatadas. (17)

La congestión sinusoidal se presentó en el 100 % de los casos tratados con hipervitaminosis A significativamente superior a los controles (tabla 1).

Las sinusoides están en íntimo contacto con los hepatocitos, reciben el aporte sanguíneo de la vena porta y de la arteria hepática y drenan a la vena centrolobulillar; son importantes para el intercambio de sustancias entre la sangre y las células hepáticas, función que es facilitada por la ausencia de lámina basal en algunos animales, como la rata, no existiendo una barrera importante para este intercambio.

Un estudio histológico realizado en una biopsia hepática de un paciente con hipervitaminosis A, mostró deterioro del drenaje venoso, con zonas de congestión y dilatación sinusoidal, además reveló extravasación de sangre. (15)

Es decir, al parecer la congestión sinusoidal es un fenómeno complejo que responde a diferentes causas, por un lado, el hinchamiento del hepatocito, con degeneración vacuolar; por otro la sobrecarga de lípidos en las células de Ito y el aumento de la fibrosis perisinusoidal impiden el flujo sanguíneo en estos vasos, lo que produce un enlentecimiento del mismo y congestión.

Las células estrelladas hepáticas constituyen el 0.23-1.4% de volumen del parénquima hepático, se sitúan en el

espacio perisinusoidal, ellas tienen una función crucial: almacenar la vitamina A, además de que intervienen en la regulación de flujo de sangre sinusoidal. Cuando se activan, juegan un papel importante en la producción de matriz de extracelular, fibrogénesis, modulación de la respuesta hepática a la lesión, y la regeneración del parénquima hepático. (16)

Debido a la larga vida de la vitamina A en el hígado (50 días a 1 año), algunos de los daños atribuidos al exceso de vitamina A sobre las células estrelladas son: hiperplasia e hipertrofia, con el citoplasma cargado de prominentes vesículas lipídicas, produciendo obstrucción de las sinusoides hepáticas, consecutivamente se da un aumento en la síntesis de colágeno y de las fibras reticulares en el espacio perisinusoidal, que produce fibrosis e hipertensión portal. Esto, en caso de intoxicaciones extremas, puede desarrollar cirrosis hepática y puede verse agravado el cuadro en pacientes que consumen alcohol. (13,15)

El acino hepático es una interpretación funcional de la estructura del hígado, donde los hepatocitos se describen dispuestos en tres zonas elípticas, las cuales tienen gran importancia en la descripción y la interpretación de los modelos de degeneración, regeneración y efectos tóxicos específicos del parénquima hepático en relación con el grado o la calidad de la perfusión vascular de los hepatocitos. A causa del flujo sanguíneo sinusoidal, en las tres zonas varían el gradiente de oxígeno, la actividad metabólica de los hepatocitos y el predominio de las enzimas hepáticas. La distribución de las lesiones hepáticas por isquemia y exposición a sustancias tóxicas puede explicarse mediante el uso de esta interpretación en zonas. (9)

En este caso, al influir sobre los hepatocitos un estrés lipídico como lo es la inducción de hipervitaminosis A, el resultado observado consiste en un aumento del volumen nuclear. El incremento mayor se observa en la zona perivenosa central; aquí el volumen nuclear fue mayor en el grupo experimental tratado con hipervitaminosis A, respecto al control no

tratado, lo que se debe a la distribución enzimática que presentan los hepatocitos en relación al gradiente de oxígeno establecido a lo largo de la sinusoides. Diversos autores describen que los hepatocitos localizados en la zona perivenosa tienen un predominio de las enzimas implicadas en el metabolismo de los lípidos (enzimas encargadas de la síntesis del colesterol y del componente lipídico de las lipoproteínas).^(9,13)

Existen estudios que consideran que los hepatocitos se desplazan en su ciclo de vida hacia la vena central, y al acercarse al final de su vida sufren hipertrofia e hiperplasia celular, lo que naturalmente incluye al núcleo y justifica también la presencia de los valores altos del volumen nuclear a este nivel.⁽⁹⁾

Se concluye que la vitamina A ingerida en la etapa de gestación de la rata, a una dosis mínima teratogénica, produce en el hígado de las crías un aumento significativo de la degeneración vacuolar hepatocitaria, la hiperplasia de las células de Kupffer y la congestión de las sinusoides hepáticas. Se demuestra incremento del volumen nuclear de los hepatocitos de las tres zonas del lobulillo de Rapaport. Por tanto, hay que tener sumo cuidado con la utilización de la vitamina A durante el embarazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milanés Ojea MR, Cruz Manzano EF, Cruz Jorge MS, León Moreno M, Elías Postigo O, Valdés Ramos EA. Influencia del estado nutricional sobre el peso al nacer en el tercer trimestre de la gestación. Rev Cubana Obstet Ginecol [internet]. 2013 [citado 2017 sep 4]; 39(3): 226-235 Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v39n3/gin02313.pdf>
2. Cereceda Bujaco MP, Quintana Salinas MR. Consideraciones para una adecuada alimentación durante el embarazo. Rev. Peru. ginecol. Obstet [internet]. 2014 [citado 2017 sep 4]; 60(2). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2304-51322014000200009&script=sci_arttext
3. OMS. Administración de suplementos de vitamina A en el embarazo. Biblioteca electrónica de documentación científica sobre medidas nutricionales (eLENA) [internet]. 2017 [citado 2017 sep 4]. Disponible en: http://www.who.int/elena/titles/vitamina_pregnancy/es/
4. Sempere Manuel M, Sintés Marco MA, Roth Damas P. Abordaje del embarazo en Atención Primaria y uso de medicamentos en el embarazo. Revista de Medicina de Familia y Atención Primaria [internet]. 2016 [citado 2017 sep 2]; 20(3):[3 p]. Disponible en: <http://www.revistafml.es/articulo/333/abordaje-del-embarazo-en-atencion-primaria-y-uso-de-medicamentos-en-el-embarazo/>
5. Martínez Ramos EM, García Águila CG, Castro Juárez JC, Coronel García RC, Duque Bautista H, et al. Recomendaciones nutricionales durante la etapa adulta para hombres y mujeres en edad reproductiva. Revista Médica MD. 2014 [citado 2017 sep 2]; 6(1): 42-49. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2014/md141i.pdf>
6. Mahassni S, Al-Shaikh N. Effects of vitamin A overdose on rat's organs involved in immunity and vitamin A storage. Acta Alimentaria [internet]. 2014 [citado 2017 sep 2]; 43 (3): 452-8. Disponible en: <http://real.mtak.hu/49877/1/aalim.43.2014.3.12.pdf>

7. Ojeda Moris G, López Tardón Y, Díaz Navarrete M, Rojas Rauco M. Efecto de la Administración de Ácido Retinoico Sobre el Desarrollo del Esqueleto Axial en Embriones de Ratón *Mus musculus*. *Int. J. Morphol* [internet]. 2014 [citado 2017 sep 4];32(4):1449-56. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022014000400051
8. CENPALAB. Manual de Procedimientos Operacionales de Trabajo. Edición 01/0.
9. Hernández Medina MB, García Gutiérrez M, Monteagudo Valdivia P, Santana Machado A. Estudio Morfométrico del Hígado de Ratas Wistar en un Modelo Experimental de Hiperlipidemia. Primer Congreso Virtual de Ciencias Morfológicas. [internet]. 2012 [citado 2017 sep 4]. Disponible en: <http://www.morfovvirtual2012.sld.cu/index.php/morfovvirtual/2012/paper/viewFile/85/165>
10. Lintzmaier Petiz L, Saibro Girardi C, Bortolin RC, Kunzler A, Gasparotto J, Rabelo TK, et al. Vitamin A Oral Supplementation Induces Oxidative Stress and Suppresses IL-10 and HSP70 in Skeletal Muscle of Trained Rats. *Nutrients* [internet]. 2017 [citado 2017 sep 4]; 9(4):353. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2072-6643/9/4/353>
11. Ribera J, Pauta M, Melgar-Lesmes P, Cordoba B, Bosch A, Calvo M, et al. A small population of liver endothelial cells undergoes endothelial to mesenchymal transition in response to chronic liver injury. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* [internet]. 2017 [citado 2017 sep 4]. Disponible en: <http://ajpgi.physiology.org/content/early/2017/08/04/ajpgi.00428.2016>
12. Russell RM, Boyer JL, Bagheri SA, Hruban Z. Hepatic injury from chronic hypervitaminosis A resulting in portal hypertension and ascites. *N Engl J Med* [internet]. 1974 Aug 29 [citado 2017 sep 4];291(9):435-40. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197408292910903>
13. Alarcón-Corredor OM, Villarroel J, Paredes D, Giménez E. Alteraciones -enzimáticas esplénicas en ratas con hipervitaminosis. *MedULA* 2011 [citado 2017 jul 5]; 20(1):31-35. Disponible en: https://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/34300/3/articulo_5.pdf
14. Chang K. Homeostatic and pathogenic extramedullary hematopoiesis. *Journal of Blood Medicine* 2010 13-19 [Acceso 2016 May 14] 2010 mar; 1: 13-19 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3262334/pdf/jbm-1-013.pdf>
15. Himoto T, Kadota K, Fujita K, Nomura T, Morishita A. The pathological appearance of hyaline droplets in Kupffer cells is not specific to patients with autoimmune hepatitis [internet] 2017 agosto; 10(8):8703-8708 Disponible en: <http://www.ijcep.com/files/ijcep0055771.pdf>
-



Dunia Teresita Paredes Lazo:

Médica. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y en Histología. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Cuba. ***Si usted desea contactar con el autor principal de la investigación hágalo aquí***