

Efectos histológicos hepático y renal relacionados con la hiperglicemia producida por el extracto de *Angostura trifoliata* (Willd) T.S. Elías. Rutaceae

Hepatic and renal histological effects related to hyperglycemia produced by the extract of *Angostura trifoliata* (Willd) T.S. Elías. Rutaceae

Gimón, Yenys; Padrón-Nieves, Maritza

 Yenys Gimón
yenngim@yahoo.com
MSc. en Toxicología. Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 Maritza Padrón-Nieves
mpadron43@gmail.com
Dra. en Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Venezuela

Revista Digital de Postgrado
Universidad Central de Venezuela, Venezuela
ISSN-e: 2244-761X
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 13, núm. 2, e396, 2024
revistadpgmeducv@gmail.com

Recepción: 02 de junio de 2024
Aprobación: 10 de julio de 2024

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2024.13.2.e396>

Cómo citar: Gimón Y, Padrón-Nieves, M. Efectos histológicos hepático y renal relacionados con la hiperglicemia producida por el extracto de *Angostura trifoliata* (Willd) T.S. Elías. Rutaceae. Rev. Digit Postgrado2024;13.2:e396.doi: 10.37910/RDP.2024.13.2.e396

Resumen: *Angostura trifoliata* (Willd) T.S. Elías (Rutaceae) es una planta, cuya corteza es empleada en Venezuela para el tratamiento de la diabetes mellitus, la malaria y la disminución de peso. Sin embargo, se ha demostrado que altas dosis de su extracto administrados en forma aguda producen hiperglicemia y alteraciones neurológicas. El objetivo de este estudio fue correlacionar los efectos histológicos a nivel hepático y renal en ratones sanos con la hiperglicemia aguda producida por el extracto de la corteza de esta planta. Métodos: Se realizó un estudio experimental in vivo utilizando el extracto diluido en agua y administrado vía ip a dosis de 452 y 700 mg/kg; se determinó la glicemia utilizando un glucómetro comercial; los efectos histológicos con hematoxilina eosina previa fijación de los órganos con formaldehído al 10%. En todos los casos, se comparó con el grupo control. Resultados: el extracto produjo hiperglicemia significativamente $P < 0,05$. En el tejido hepático causó: pérdida parcial de su arquitectura, binucleación, vasos congestivos con elementos inflamatorios, núcleos hipercromáticos, espacios de Disse dilatados con hematíes y áreas de necrosis. En el riñón originó congestión vascular en los tubos contorneados proximales y distales, concomitante con ruptura y necrosis de la membrana basal. Conclusión: el extracto produce toxicidad hepática y renal que se correlacionan con hiperglicemia, por lo que podría ser considerado como un agente hepatotóxico y nefrotóxico.

Palabras clave: *Angostura trifoliata*, Hepatotóxico, Nefrotóxico.

Abstract: *Angostura trifoliata* (Willd) T.S. Elías (Rutaceae) is a plant, whose bark is used in Venezuela for the treatment of diabetes mellitus, malaria and weight loss. However, it has been shown that high doses of its extract administered acutely produce hyperglycemia and neurological alterations. The objective of this study was

to correlate the histological effects at the liver and kidney level in healthy mice with the acute hyperglycemia produced by the bark extract of this plant. Methods: An in vivo experimental study was carried out using the extract diluted in water and administered ip at doses of 452 and 700 mg/kg; blood glucose was determined using a commercial glucometer; the histological effects with hematoxylin eosin after fixation of the organs with 10% formaldehyde. In all cases, it was compared with the control group. Results: the extract produced hyperglycemia significantly $P < 0.05$. In the liver tissue it caused: partial loss of its architecture, binucleation, congested vessels with inflammatory elements, hyperchromatic nuclei, dilated spaces of Disse with red blood cells and areas of necrosis. In the kidney, it caused vascular congestion in the proximal and distal convoluted tubes, concomitant with rupture and necrosis of the basement membrane. Conclusion: the extract produces liver and kidney toxicity that correlates with hyperglycemia, so it could be considered a hepatotoxic and nephrotoxic agent

Keywords: Angostura trifoliata, Hepatotoxic, Nephrotoxic.

INTRODUCCIÓN

La medicina alternativa comprende, un grupo heterogéneo de prácticas utilizadas con frecuencia en la población general, especialmente en los últimos años y en los países occidentales; constituyendo las plantas medicinales un renglón importante en ella, incluso su uso concomitante con medicamentos y el desarrollo reciente de nuevo sistema de administración de medicamentos a base de hierbas⁽¹⁾. Se considera que el aumento en el consumo de plantas medicinales se deba a falta de control sanitario para su adquisición; poca información sobre el verdadero efecto y pobre educación sanitaria; la creencia de que todo lo natural es inocuo; el alto coste de los medicamentos; o el engaño de curanderos y otros personajes sin escrúpulos que los adulteran, como está ocurriendo con los preparados naturales para la impotencia, los cuales están siendo mezclados con fármacos utilizados para la impotencia sexual masculina⁽²⁾; la creencia en su efectividad, menor incidencia de efectos adversos o poco reporte de estos, y su bajo costo.

Todo esto influye en la creciente demanda del uso de plantas medicinales con fines curativos. La literatura relacionada al uso de productos naturales demuestra que las plantas medicinales no siempre son inocuas y, por el contrario, algunas de ellas, pueden asociarse a severos efectos tóxicos y una escasa respuesta curativa. Además, no se toma en cuenta que la toxicidad de las plantas medicinales aumenta en relación a la cantidad de principios activos que ellas contengan, la frecuencia de administración empleada y la procedencia o el lugar geográfico donde se cultiva. En la literatura médica entre muchos efectos adversos, se han reportado casos de insuficiencia hepática y renal aguda grave⁽³⁾ tras su utilización para el tratamiento de diferentes patologías, pudiendo ser estos efectos tóxicos agudos o persistentes. De ahí el interés de realizar estudios preclínicos, con el propósito de detectarlos posterior a su administración.

Dado que Venezuela no escapa al uso de plantas en medicina tradicional como una alternativa para dar soluciones a problemas de salud, entre ellas, la *Angostura trifoliata* (Willd) T.S. Elías es una de las plantas utilizadas con este fin. Se encuentra los estados: Delta Amacuro (Sierra de Imataca), Bolívar (Ciudad Bolívar, en las adyacencias del Lago Huri, río Caroní, río Caura, río Cuyuní, Sierra de Imataca, Upata), Amazonas (en el alto Orinoco), Anzoátegui y Sucre.⁽⁴⁾

En la actualidad, esta planta es utilizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II, la malaria y pérdida de peso⁽⁵⁾. Reportes previos indican, que se utilizaba para el tratamiento del *Mycobacterium tuberculosis* la tosferina y afecciones cutáneas y en dosis altas produce vómito, diarrea y cefalea. Estudios fitoquímicos han demostrado que, en su corteza, se encuentran alcaloides activos contra *Mycobacterium tuberculosis* y la malaria.⁽⁶⁾

El propósito de este trabajo fue correlacionar los efectos histológicos a nivel hepático y renal en ratones con la hiperglicemia aguda producida por el extracto de *Angostura trifoliata* (Willd) T.S. Elías (Rutaceae). Buscando alteraciones en estos órganos que justifiquen los incrementos de la glicemia, por la gran participación que tienen ambos órganos en su control; debido a que los riñones juegan un papel esencial en la homeostasia de la glucosa a través de su liberación en el torrente sanguíneo mediante la gluconeogénesis, filtración, reabsorción de glucosa en el túbulo proximal y su utilización a partir del filtrado glomerular para satisfacer las necesidades energéticas renales⁽⁷⁾. También, porque en una situación de hiperglicemia sostenida, la reabsorción renal de glucosa contribuye al mantenimiento de dicha hiperglicemia. Por otro lado, el hígado es el principal órgano en la regulación del metabolismo energético debido a que recibe la mayor parte de los sustratos energéticos absorbidos por el intestino, desde donde los hepatocitos absorben con gran velocidad la glucosa y los ácidos grasos de la vena porta. Además, dentro de sus funciones está la de regular la concentración de glucosa presente en la sangre circulante a niveles normales, mediante los procesos de gluconeogénesis (ruta metabólica anabólica que permite la biosíntesis de glucosa a partir de precursores no glucídicos), glucogenólisis (proceso por el cual el glucógeno presente en el hígado se transforma en glucosa) y glucogenogénesis o glucogénesis (síntesis de glucógeno)⁽⁸⁾.

MÉTODOS

Tipo de estudio: Este estudio se enmarca en la investigación básica y fue experimental in vivo.

Material vegetal: Las cortezas de *Angostura trifoliata* (Willd) T.S. Elías utilizadas para la presente investigación fueron recolectadas en el río Cuyuní, Sierra de Imataca del Estado Bolívar. La identificación botánica de la planta fue realizada por el Dr. Stephen Tillett y la profesora Giovannina Orsini, en el Herbario Ovalles de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela. Se dejó una muestra de referencia bajo el código de registro MYF 20936.

Los reactivos utilizados fueron de grado analítico de diferentes laboratorios. Las cortezas de *Angostura trifoliata* (Willd) T.S. Elías fueron desecadas a temperatura ambiente, una vez secas, se molieron y se sometieron a una extracción continua en la cámara de Soxhlet, posteriormente el extracto fue secado hasta peso constante. Se utilizaron ratones albinos machos de la cepa INH, procedentes del Bioterio del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (Caracas-Venezuela) de cuatro semanas de edad con un peso promedio de 20 gramos, alimentados con una dieta convencional Ratarina® ad libitum⁽⁹⁾. Los animales fueron mantenidos libres en jaulas de acero inoxidable, con ciclos de 12 h de luz y 12 h de oscuridad. Su permanencia mínima en el laboratorio fue de 3 días, antes de proceder a la administración del extracto.

Determinación de la glicemia: Se utilizaron 18 ratones de manera aleatoria en tres grupos cada uno, (n=6): grupo A1, los controles a los cuales se le administró solución 0,9% ip, y a los grupos A2 y A3. se les administró el extracto AT diluido en agua a las dosis de 452 y 700 mg/Kg respectivamente, cuidando que el volumen no sobrepasara de 0,1 mL por cada 10 gramos de peso del animal. Estas dosis fueron determinadas del ensayo de DL50 y DL100, en un trabajo previo de la autora⁽⁵⁾.

A los grupos de animales sometidos a experimentación se les retiró la alimentación dos horas antes, para tener valores de glicemia lo más homogénea posible. Pasado este tiempo se determinó la glicemia a los tres grupos y se consideró como glicemia inicial o G1, inmediatamente después se le administró el tratamiento respectivo y se midió nuevamente la glicemia cuando se observaron signos de toxicidad marcada (ataxia, caída del tren posterior o convulsión tónica clónica), registrándose como glicemia dos o G2. La muestra de sangre fue obtenida por venopunción en la cola de los ratones y fue colocada al extremo de la tira reactiva para que ascendiera por capilaridad.

Estudios Histológicos en tejido hepático y renal de ratones tratados con extracto AT: Se realizaron estudios histológicos en cortes de tejido hepático y renal de ratones tratados con extracto AT que murieron a las dosis de 452 mg/Kg y 700 mg/Kg utilizando la coloración de hematoxilina eosina (H/E), con la finalidad de observar alteraciones tisulares y confirmar mediante esta técnica si existe una relación estructural dosis efecto, relacionadas a efectos hiperglucémicos producidos por la administración del extracto AT a dosis convulsivas y sub convulsivas comparados con el grupo control. Se realizaron las autopsias y los órganos fueron diseccionados y fijados con formol al 10% para el estudio histológico.

Los tejidos aislados y fijados en formaldehído, se deshidrataron con concentraciones crecientes de etanol, luego se realizaron los bloques de parafina que fueron cortados en secciones de 5 micras de espesor con un microtomo, para su posterior tinción. Se utilizó la coloración de Hematoxilina/ Eosina (H/E), por ser una tinción usada con frecuencia en el diagnóstico histopatológico.

Consideraciones éticas: Este trabajo recibió el aval del Comité de Bioética del Instituto de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina de la UCV (CB-IME) en enero del 2021.

Análisis estadístico: Los datos fueron expresados como la media más o menos el error estándar de la media a un 95% de confianza, donde “n” se corresponde al número de determinaciones realizadas por cada grupo. Todos estos resultados fueron analizados y graficados mediante el programa Graph PadPrism versión 5.0, considerándose como diferencia estadísticamente significativa entre los grupos cuando $P < 0,05$.

RESULTADOS

Efecto del extracto de *Angostura trifoliata* (Willd) T.S. Elías sobre la glicemia de ratones: En la Figura 1 muestra los valores de la glicemia inicial G1 (glicemia post prandial de 2 horas) de los grupos experimentales: grupo 1 (A1), grupo 2 (A2) y grupo 3 (A3) donde se encontró que los niveles estaban dentro los límites normales 75 ± 5 mg/mL sin diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($p > 0,05$). Luego del tratamiento de cada grupo se observó, que los niveles de glicemia (G2) del grupo control (A1) que recibió solución de NaCl 0,9% solamente, fue similar a su glicemia inicial ($p > 0,05$). A diferencia de lo que ocurre con los grupos tratados con el extracto AT, donde se observó que los grupos A2 y A3 que recibieron la dosis de 452 y 700 mg/kg, respectivamente, incrementaron la glicemia (G2) en forma significativa ($p < 0,05$) con respecto al grupo control y a sus respectivas glicemias iniciales con un incremento de 3,65 y 3,50 veces, para cada dosis. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento con el extracto AT ($p > 0,05$). Estos resultados fueron representados en el gráfico como A2.1 y A3.1.

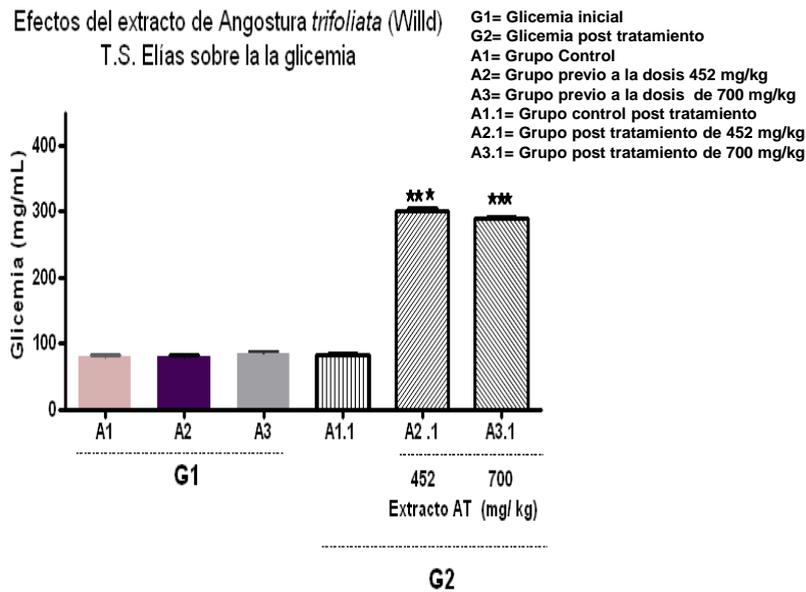


FIGURA 1.
 Efecto del extracto de *Angostura trifoliata* (Willd) T.S. Elías sobre la glicemia de ratones INH.

Efectos histológicos a nivel renal, producido por el extracto de la *Angostura trifoliata* (Willd) T.S. Elías, en ratones: En el grupo control, se aprecia, la arquitectura conservada con vasos congestivos (Figura 2A). A la dosis de 452 mg/kg se produjo en el riñón, una pérdida parcial de su arquitectura, vasos congestivos, abundantes hematíes en intersticios con ruptura de membrana basal (Figura 2B) y a la dosis de 700 mg/Kg provocó una mayor congestión vascular en los tubos contorneados distales y proximales, concomitante con necrosis de membrana basal (Figura 2C), y al verlo con mayor aumento a 40X, se observaron más claramente los hematíes en el intersticio (Figuras 2C.1).

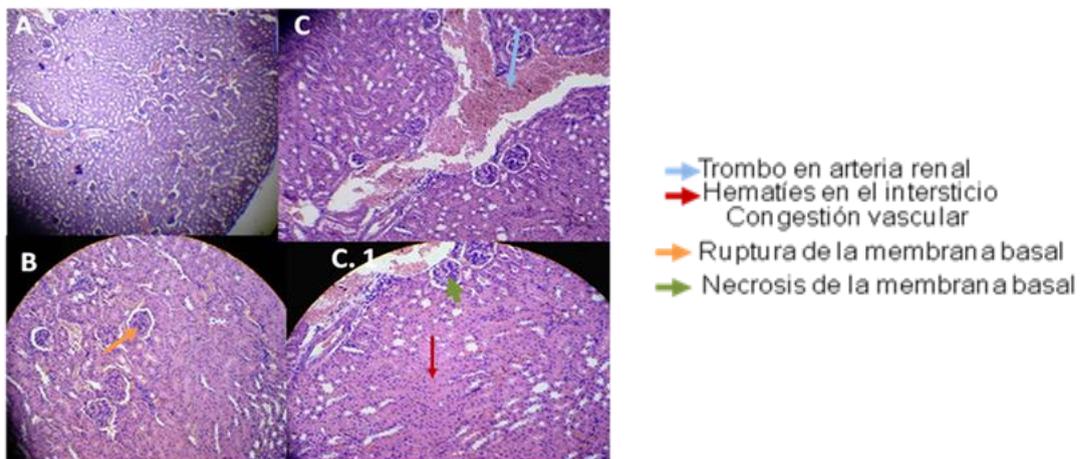


FIGURA 2.
 Efectos histológicos a nivel renal producido por el extracto de la *Angostura trifoliata* (Willd) T.S. Elías en ratones. A: control a 20x. B: Riñón de ratón que recibió 452 mg/Kg del extracto AT a 40x, C: Riñón de ratón que recibió 700 mg/Kg del extracto AT. C.1: a 40X.

Efectos histológicos a nivel hepático, producidos por el extracto de la *Angostura trifoliata* (Willd) T.S. Elías, en ratones: En el tejido hepático del grupo control se aprecia la arquitectura conservada con venas central y trabéculas hepatocelulares uniformemente distribuidas, sin lesiones que describir, con vasos congestivos; tal como se muestra en la Figura 3A. La dosis de 452 mg/kg, produjo lesiones hepáticas severas, observando pérdida parcial de su arquitectura con alteraciones histológicas dadas por hepatocitos con binucleación y aumento de tamaños, vasos congestivos y elementos inflamatorios: espacios sinusoidales dilatados con hepatocitos en vidrios esmerilados y áreas de necrosis. (Figura 3B). Por otra parte, en el grupo que recibió la dosis 700 mg/Kg del extracto se evidenció pérdida parcial de su arquitectura, vasos congestivos, áreas de necrosis y hepatocitos con características de vidrios esmerilados, binucleación, núcleos hipercromáticos, espacios de disse dilatados con hematíes y presencia de infiltrado inflamatorio (Figuras 3C), efectos que se observan con mayor detalle con el aumento 40x (Figuras 3C.1).

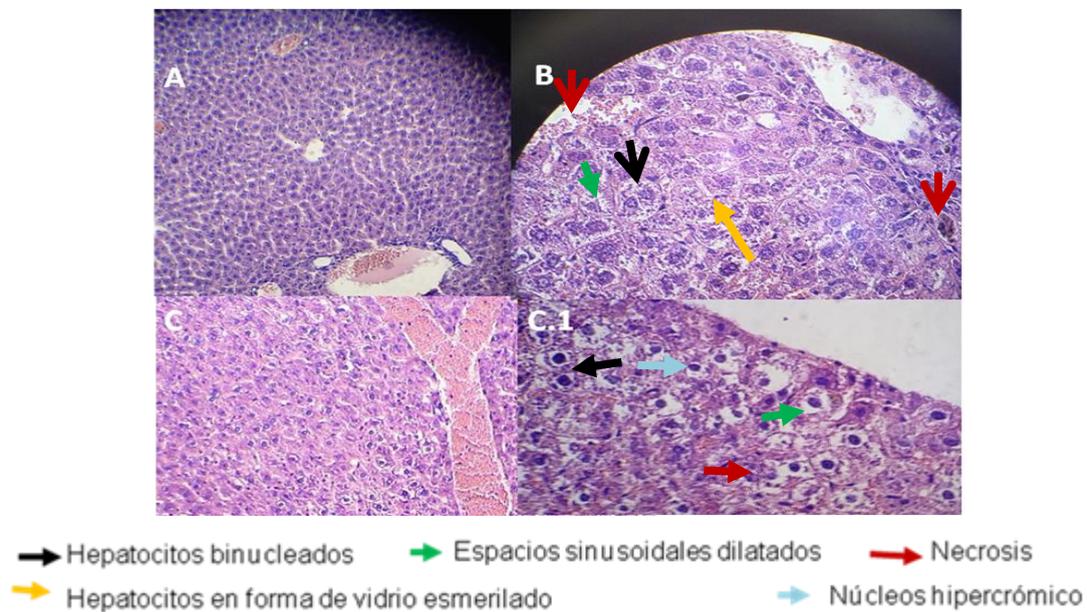


FIGURA 3.

Efectos histológicos a nivel hepático producido por el extracto de la *Angostura trifoliata* (Willd) T.S. Elías, en ratones. A: control a 20x. B: Hígado de ratón que recibió 452 mg/Kg del extracto Ata 40x, C: Hígado de ratón que recibió 700 mg/Kg del extracto AT a 20x. C.1 Visto a mayor aumento (40X) a la misma dosis.

DISCUSIÓN

El uso terapéutico de plantas medicinales es cada día más frecuente, y en países desarrollados pueden llegar a ser utilizadas en forma habitual hasta por un 5% de su población, sobre todo en enfermedades crónicas, posiblemente por la fascinación de la medicina alternativa y por el hecho, de que lo natural está de moda. También, al seguimiento de publicaciones con resultados sesgados, como parece ocurrir en una revisión sistemática de los efectos protectores del té verde en las enfermedades hepáticas, en la que no se explica la posibilidad de que esta planta medicinal pueda resultar paradójicamente hepatotóxica en personas susceptibles.

El extracto AT produjo hiperglicemia en forma súbita. Estos resultados concuerdan con los obtenidos previamente por la autora⁽⁵⁾ y aunque no se ha determinado el mecanismo por el cual se produce ese incremento de la glicemia, hay que tener en cuenta que productos naturales como el extracto de Ginkgo

biloba, usado en altas dosis durante tres meses puede aumentar los niveles de glicemia por un aumento de la tasa de aclaramiento metabólico de la insulina que produce una disminución del metabolismo de la glucosa mediado por la insulina, en animales normoglicémicos. Aunque en diabetes inducida por estreptozotocina en ratas se ha encontrado efecto antihiperlicémico.⁽¹⁰⁾

Es de interés señalar que la alteración de la curva de tolerancia a la glucosa, ha sido reportada para fármacos utilizados en clínica, tales como glucocorticoides, agentes agonistas o antagonistas alfa adrenérgicos y antagonistas beta adrenérgicos, agentes simpaticomiméticos, diuréticos, fenitoína, entre otras. También, el uso de neurolépticos atípicos producen hiperglicemia por alteración en la señalización de la insulina, la producción endógena de glucosa, la absorción de glucosa y la secreción de insulina en el hígado, el músculo esquelético y el páncreas endocrino⁽¹¹⁾. Estos hallazgos generan expectativas para el estudio del mecanismo de toxicidad producido por el extracto de AT.

Respecto a las alteraciones histológicas a nivel hepático y renal producido por el extracto AT, se puede decir que la hepatotoxicidad, también llamada enfermedad hepática tóxica, implica daño bien sea funcional o anatómico del hígado inducido por ingestión de compuestos químicos, incluso toxinas presentes en productos herbarios⁽¹²⁾. Esto es debido a que el hígado es un órgano clave en el destino de las sustancias que ingresan al organismo, además que su función principal es el metabolismo de fármacos y otros xenobióticos, incluyendo los productos botánicos. Todos estos, hacen al hígado blanco de fenómenos de toxicidad química por estar expuesto a concentraciones elevadas del compuesto y a su posible acción hepatotóxica. La respuesta hepática a la injuria se manifiesta por: edema celular o balonización, esteatosis, colestasis, necrosis y/o apoptosis, inflamación, cambios regenerativos y alteración de la arquitectura. Estas alteraciones morfológicas se presentan en forma aislada o combinadas y cada una de ellas engloba varios diagnósticos diferenciales. La hepatotoxicidad puede ser causada por elementos naturales, remedios caseros o industriales, entre otros. Por lo que, todo producto causante de daño al hígado se conoce como hepatotóxico. Las alteraciones producidas por el extracto, como dilatación sinusoidal con presencia de hematíes son similar a la descrita por algunos autores como dilatación sinusoidal sin distribución topográfica sistemática, cuyas causas son diversas⁽¹³⁾. Los hepatocitos en vidrios esmerilados están caracterizados por un aspecto homogéneamente pálido y eosinófilo del citoplasma, formando un cuerpo de inclusión, que desplaza el núcleo a la periferia de la célula. En la literatura se atribuye a un efecto tóxico causado por fármacos debido a un mecanismo de toxicidad directa, es decir aparecen en todos los que toman el fármaco. Además, las áreas de necrosis que son evidenciadas por la desaparición de uno o más hepatocitos, que están substituidos por un agregado de linfocitos y macrófagos, es considerada como el substrato morfológico de la mayoría de hepatitis fulminantes y hepatitis tóxicas⁽¹⁴⁾. También, se debe tener en cuenta que la existencia de espacios sinusoidales dilatados asociados a fenómenos congestivos de las regiones centro lobulillares, en la literatura se considera como el substrato histológico del síndrome de obstrucción sinusoidal, secundario al efecto tóxico, entre ellas algunas infusiones que contienen alcaloides⁽¹⁵⁾ los núcleos hiperromáticos, los espacios de Disse dilatados con hematíes y la presencia de infiltrado inflamatorio, son consideradas, como lesiones con patrón de carácter hepático, dado por una irregularidad en el aspecto tintorial de los hepatocitos, variación de su tamaño y presencia de elementos celulares inflamatorios en forma de agregados (necrosis) o distribuidos en la luz sinusoidal. Correspondiéndose a cambios histológicos de una enfermedad hepática. Estos resultados concuerdan con diversas investigaciones que señalan que los hallazgos más frecuentes en la patología hepática, es la presencia de infiltrados inflamatorios portales, que se observan en una amplia variedad de enfermedades hepáticas que incluyen, principalmente, enfermedades necroinflamatorias, como las hepatitis virales, hepatitis autoinmune y las inducidas por medicamentos o productos botánicos y cuando se observa evidencia de necrosis, significa que existe una lesión o daño lobulillar.⁽¹⁶⁾

De acuerdo a los resultados de este trabajo, el mecanismo de toxicidad se produjo de forma muy rápida lo que sugiere una hepatitis tóxica aguda fulminante, que diversos investigadores han concluido que puede reproducir todos los patrones de lesión histológica que se producen en enfermedades hepáticas de otras etiologías.⁽¹⁷⁾ Los resultados también son consistentes con los estudios realizados con *Galipea longiflora Kraus* perteneciente a la familia de las Rutaceae que produce en altas dosis, una congestión venocentrolobulillar marcada, focos de necrosis hepatocelular con infiltrados mononucleares y linfocitos intrasinusoidales.⁽¹⁸⁾

Es importante tener en cuenta que las alteraciones histológicas hepáticas observadas en esta investigación, son similares a las que se producen en la diabetes mellitus (DM) tipo 1 inducida en forma experimental en ratas y ratones, cuando se les administra aloxano (ALX) o estreptozotocina (SZ), donde se aprecian alteraciones morfológicas agudas en el hígado, sugiriendo que la alteración en la estructura y funciones del hígado en ratones diabéticos se debe a los efectos tóxicos de SZ o ALX más bien que al efecto de la propia DM.⁽¹⁹⁾ En este sentido, se podría inferir que en este caso, es el extracto AT el responsable directo de las alteraciones histológicas a nivel hepático, y son estas alteraciones las que inducen de alguna manera la hiperglicemia, posiblemente incrementando la liberación de glucosa a la sangre, por aumento de los mecanismos responsables de la homeostasis de la glucosa hepática. Teniendo en cuenta que el hígado es el órgano central en la regulación de la glicemia, y es el responsable de un 90% de la producción endógena de glucosa a través de la gluconeogénesis y glucogenólisis, siendo esto crucial para el mantenimiento de la homeostasis.

Aunque con esta investigación, no se puede establecer el mecanismo de toxicidad hepática producida por el extracto AT, es importante tener en cuenta que el proceso de daño hepático se puede producir por diversas vías que incluyen la formación de enlaces covalentes (aductos) entre el metabolito reactivo y proteínas celulares y la generación de estrés oxidativo por el consumo de glutatión, que pueden dañar a las células y organelos de forma indirecta por respuesta humoral o citotoxicidad directa de la membrana del hepatocito, ambos mecanismos pueden producirse en forma conjunta,⁽²⁰⁾ lo que abre la posibilidad de futuras investigaciones.

Por otro lado, la evaluación morfológica de las biopsias renales los hematíes abundantes en el intersticio y la ruptura de membranas basales observadas a las dosis utilizadas, muestran lesión de la corteza renal grave, que no son evidentes en la corteza renal de un riñón sano, como es el resultado de los estudios histológicos realizados al grupo control. Sólo cuando hay alguna patología que afecta al intersticio, se observa una separación de las membranas basales de los túbulos y se aprecia la existencia de este tejido. En el caso de nefritis tubular intersticial aguda (NTIA), la anatomía patológica presentará edema agudo de los túbulos y marcado infiltrados inflamatorios intersticiales de diferentes componentes sanguíneos e inmunológicos que producen una separación de los túbulos renales entre sí y cuando la membrana basal tubular (MBT) se rompe, se considera una NTIA grave.⁽²¹⁾ Además, la necrosis de membrana basal que se produjo a las dosis de 700 mg/kg y la mayor congestión vascular en los tubos contorneados distales y proximales reafirma la invasión de la membrana basal tubular por células inflamatorias, reportada por algunos autores, como el sello distintivo de la nefritis tubular intersticial (NTI) o una lesión clásica de tubulitis.⁽²²⁾ Igualmente, estos resultados concuerdan con los obtenidos en estudios toxicológicos de *Galipea longiflora Kraus* de la familia de las Rutaceae que produjo una marcada congestión glomerular y edema renal asociada con degeneración vacuolar.⁽²³⁾

Tomando en cuenta estos hallazgos histológicos y la hiperglicemia producida por el extracto AT a estos animales, es posible que los niveles de glicemias alcanzados al inducir estas alteraciones histológicas sobre el riñón, favorezcan aún más la hiperglicemia marcada en estos animales, debido a que los riñones juegan un papel esencial en la homeostasia de la glucosa, mediante varios procesos que incluyen gluconeogénesis, filtración, reabsorción y consumo de la glucosa; procesos que se saben, que pueden verse afectados en pacientes diabéticos y en animales de modelos experimentales de hiperglicemia donde las alteraciones de

la función de los túbulos renales pueden ocurrir en etapas tempranas de la diabetes y se relacionan también con el control glicémico.

Muchas investigaciones señalan que bajo condiciones prolongadas de altas concentraciones de glucosa las células del epitelio tubular sufren inhibición de la proliferación y un incremento del estrés oxidativo⁽²⁴⁾ que disminuye la defensa antioxidante y se produce daño celular y vascular. También, algunos autores han demostrado que la exposición aguda a altos niveles de glucosa es suficiente para producir los efectos antiproliferativos e inducir la muerte celular en el epitelio tubular, sugiriendo que los episodios no prolongados de hiperglicemia pueden conducir a la disfunción tubular.⁽²⁵⁾

CONCLUSIONES

Se han cumplido los objetivos planteados en este trabajo lo que permite concluir que tomando en cuenta la relación temporal entre la administración del extracto AT con el incremento de la glicemia y la aparición de las alteraciones histológicas *Angostura trifoliata* (Willd) T.S. Elías se puede considerar como una planta nefrotóxica y hepatotóxica.

REFERENCIAS

1. Ahmed A, Shuaib M, Shirsat MK, Sharma D. Herbal Medicines and Recent Development on Novel Herbal Drug Delivery System Indonesian J Pharmac Clin Res. 2023; 20;6(1):013-024.
2. Hafizi H, Akhgari M. Perspectivas analíticas de los adulterantes químicos en fármacos potenciadores de la salud a base de hierbas J Pharmac & Pharmacognosy Res. 2018; 6(1):45-53.
3. Yang B, Xie Y, Guo M, Rosner MH, Yang H, Ronco C. Nephrotoxicity and Chinese herbal medicine, Clin J Amer Soc Nephrology. 2018;13:1605-1611.
4. Steyermark J, Berry P, Yatskievych K, Holst B. Flora of the Venezuelan Guayana. Editorial Missouri Botanical Garden Press. 2005; 9: 6-7.
5. Gimón V. Neurotoxicidad y cambios en la glicemia producidos por el extracto de *Angostura trifoliata* (Willd) T.S. Elías (Rutaceae) en roedores. [Tesis de Maestría en Toxicología]. 2011. Universidad Central de Venezuela. Caracas.
6. Jacquemond I, Hannedouche S, Fourasté I, Moulis C. Novel quinoline alkaloid from trunk bark of *Galipea officinalis*. Fitoterapia. 2000; 71(5): 605–606.
7. Ghezzi Ch, Loo D, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. Diabetología. 2018;61(10):2087-2097.
8. Xueping Z, Shanshan Y, Jinglu Ch, Zhiguang S. Unraveling the Regulation of Hepatic Gluconeogenesis. Frontiers in Endocrinol. 2019; 9:802.
9. Turner P, Brabb T, Pekow C, Vasbinder A. Administration of Substances to Laboratory Animals: Routes of Administration and Factors to Consider. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2011; 50(5): 600–613
10. Cheng D, Liang B, Yunhui I. Antihyperglycemic effect of *Ginkgo biloba* extract in Streptozotocin-induced diabetes in rats. BioMed Res Int. 2013:1-7.
11. Grajales D, Ferreira V, Valverde AM. Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. Cells. 2019;8(11):1336.
12. Nguyen Q, Tran D, Teschke R. Potential Hepatotoxins Found in Herbal Medicinal Products: A Systematic Review. Intern J Mol Sci. 2020; 21(14): 5011.
13. Bruguera M. Guía para la interpretación de la biopsia hepática. Santiago. Editorial IKU. 2016.
14. De Leve L, Shulman H, Mc Donald G. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). Semin Liver Disease 2002; 22 (1): 27-42.
15. Chen Z, Huo J. Hepatic veno-occlusive disease associated with toxicity of pyrrolizidine alkaloids in herbal preparations. Neth J Med. 2010; 68: 252-260.

16. Chalasani N, Hayashi P, Bonkovsky H, Navarro V, Lee W, Fontana R. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109(7): 950–966.
17. Giménez A, Avila J, Grace R, Paza M, Udaeta E, Ticona J, et al. Estudios Químicos, Biológicos y Farmacológicos de Galipea Longiflora, KRAUSE *Rev Boliv Química.* 2005; 22 (1): 94- 107.
18. Bilal H, Riaz F, Munir K, Saqib A, Sarwar M. Histological changes in the liver of diabetic rats: A review of pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease in type I diabetes mellitus. *Cogent Med.* 2016; 3(1):1-9.
19. Caravaca F, Fernández G, Praga M. Acute kidney injury in interstitial nephritis. *Curr Opin Crit Care.* 2019; 25(6):558-564.
20. Tabernero G, Fernández J, Sanz D. Nefropatías tubulointersticiales *Medicine.* 2007;9(81):5185-51191.
21. Perazella M, Markowitz G. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nature Rev Nephrology.* 2010; 6(8):461–470.
22. Giménez A, Avila J, Grace R, Paza M, Udaeta E, Ticona J, et al. Estudios Químicos, Biológicos y Farmacológicos de Galipea Longiflora, KRAUSE *Revi Boliv Química.* 2005; 22 (1): 94- 107
23. Verzola D, Bertolotto M, Villaggio B, Ottonello L, Dallegri F, Salvatore F. et al. Oxidative stress mediates apoptotic changes induced by hyperglycemia in human tubular kidney cells. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 1: S85–S87.
24. Samikkannu T, Thomas J, Bhat G, Wittman V, Thekkumkara T. Acute effect of high glucose on long-term cell growth: a role for transient glucose increases in proximal tubule cell injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;291: F162–F175.