

# ALTERACIONES HISTOMORFOLOGICAS EN TESTICULOS Y EPIDIDIMOS DE RATONES SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON ALGUNOS PRODUCTOS DEL NITROFURANO

(Resumen de tesis de doctorado.  
Sofía, Bulgaria. 1978)

*Pashov, N.B. D.M.V. \**

## I. INTRODUCCION

Diariamente en la práctica médico-veterinaria se introducen nuevos fármacos. Gran parte de ellos son de efecto antibacterial, es decir, tienen el poder de eliminar el causante de determinada enfermedad, al mismo tiempo que aumentan las defensas del organismo. Sin embargo, en muchas ocasiones, estos medicamentos pueden causar alteraciones en ciertos órganos, lo cual no siempre se manifiesta clínicamente.

La mayoría de los fármacos han sido sintetizados, los nitrofuranos también, siendo estos productos del furano. Son bactericidas en relación a los agentes infecciosos gramnegativos y grampositivos, salmonelas, brucelas, bacilo del tétano y del ántrax y poseen además efecto cocciostático. En ocasiones los nitrofuranos pre-

sentan una actividad antibacterial mayor en relación a aquellos microorganismos que son resistentes a las sulfonamidas y a los antibióticos (3, 7).

El Nitrofén es producto derivado del furano y ha sido sintetizado recientemente en Bulgaria, aunque todavía está en proceso de experimentación.

La Furazolidona es conocida desde hace mucho tiempo y se emplea por vía oral mezclada con los piensos compuestos o con el agua de beber, no así por vía parenteral.

Drumev ha establecido que la aplicación prolongada de la Furazolidona en los alimentos concentrados para aves produce una degeneración testicular (3).

\* Profesora Cátedra de Histología, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica.

Homenco ha constatado que cuando se suministran nitrofuranos mezclados con la comida

durante tiempo prolongado producen nefritis, distrofia tóxica del hígado, polineuritis, hipertrofia de la corteza de la glándula suprarrenal, reacción alérgica, inhibición de la hematopoyesis y de la función secretora de las glándulas estomacales (4).

Varios autores han constatado que cuando se emplean dosis altas de la Furazolidona en pavos se produce cardiomiopatía y dilatación del corazón (2, 5, 6).

Paul, E., Paul, F., Kopko, Everett y Bender han sometido ratones a tratamiento con nitrofuranos y han establecido una alteración metabólica de los carbohidratos en los testículos (9).

No se encuentran en la literatura existente datos sobre estudios histológicos de testículos y epidídimos después del tratamiento con nitrofuranos.

## II. MATERIALES Y METODOS

En el presente trabajo se emplean treinta y tres ratones sexualmente maduros, divididos en grupos y tratados diariamente por vía oral con Nitrofén en dosis 51 mg. por kilo de peso y Furazolidona en dosis 26 mg. por kilo de peso. Estas dosis representan 1/30 parte de la dosis letal DL<sub>50</sub>.

Los grupos son los siguientes:

### A. TRATAMIENTO CON NITROFEN

1. Grupo de tres ratones con peso promedio de 120 gr. tratados durante siete días.
2. Grupo de cinco ratones con peso promedio de 130 gr. tratados durante quince días.
3. Grupo de cinco ratones con peso promedio de 160 gr. tratados durante treinta días.

### B. TRATADOS CON FURAZOLIDONA

1. Grupo de tres ratones con peso promedio de 140 gr. tratados durante siete días.
2. Grupo de cinco ratones con peso promedio de 140 gr. tratados durante quince días.
3. Grupo de cinco ratones con peso promedio de 150 gr. tratados durante treinta días.

### C. RATONES TESTIGOS

Tres ratones con peso promedio de 135 gr. El material se obtiene empleando la siguiente técnica:

1. De los ratones testigos: el día en que se inicia el trabajo y el día cuando termina el mismo.
2. Del primer grupo tratado con Nitrofén y del primer grupo tratado con Furazolidona: después del séptimo día de tratamiento.
3. Del segundo grupo tratado con Nitrofén y del segundo grupo tratado con Furazolidona: después de quince días de tratado.
4. Del tercer grupo tratado con Nitrofén y del tercer grupo tratado con Furazolidona: después de treinta días de tratado.

El material es fijado en el líquido de Bouin y la tinción se hace con Hematoxilina-Eosina.

### III. RESULTADOS

**Tabla No.1**

Diámetro promedio de los túbulos seminíferos/en micrometros/(M)

Ubicación de los tubos seminíferos	Testigos	Tratamiento con Nitrofen			Tratamiento con Furazolidona		
		Días de tratamiento			Días de tratamiento		
		7	15	30	7	15	30
Cerca de la túnica albugínea	272	238	238	263	220	182	175
Centrales	272	255	251	272	217	162	170

#### A. NITROFEN

La espermatogénesis se mantiene normal en la mayor parte de los túbulos seminíferos de ratones tratados durante siete días, mientras que en los tratados durante quince y treinta días es característica la presencia de túbulos con proceso espermatogénico anormal.

En los tres grupos se observan tubos seminíferos atrofiados, los cuales se encuentran distribuidos en todo el parénquima. El diámetro en algunos casos es dos o tres veces menor en comparación con el de los testigos, o bien, puede disminuir todavía más, llegando a medir apenas 40-45 micrómetros (fig. 2). En algunos de ellos se observan solamente células de Sertoli y espermatogonias, mientras que en otros se pueden ver unos que otros espermatoцитos primarios (fig. 3).

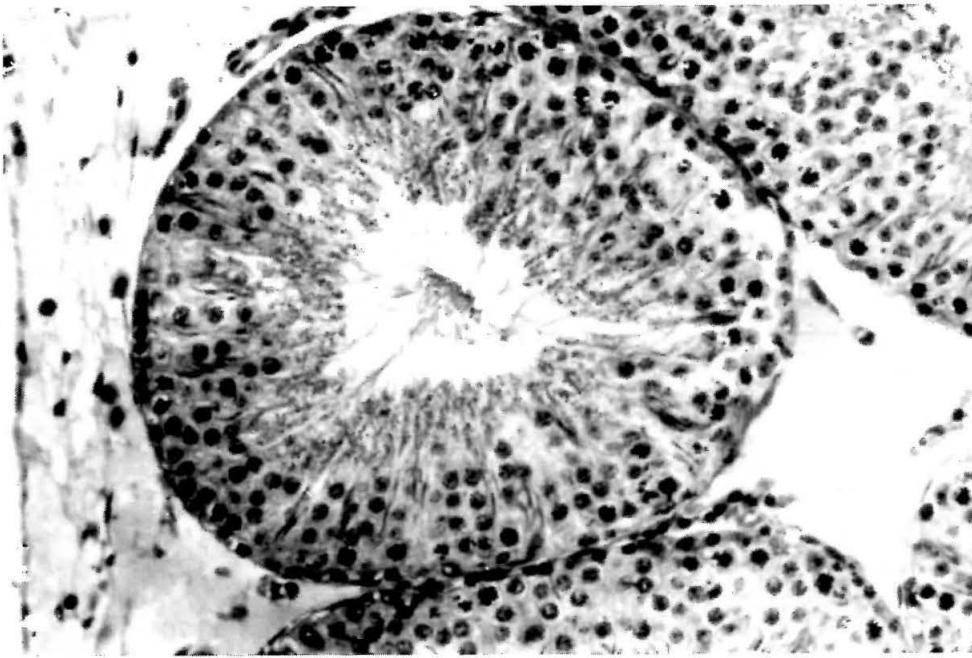
Entre la membrana basal y las células de Sertoli se observan vacuolas. Cuando se forma gran cantidad de estas vacuolas es posible que se unan y provoquen en este caso un desprendimiento de la membrana basal de las células de Sertoli.

En ratones tratados con Nitrofen durante siete días se observan espermatoцитos primarios con núcleos picnóticos o hipercromáticos. Los núcleos hipercromáticos son vistos también, en mayor cantidad, en los túbulos seminíferos de ratones, tratados durante quince días.

En los ratones tratados con Nitrofen durante treinta días, se observan en el lumen de los túbulos seminíferos células polinucleadas con núcleos en proceso de lisis o picnosis (fig. 4).

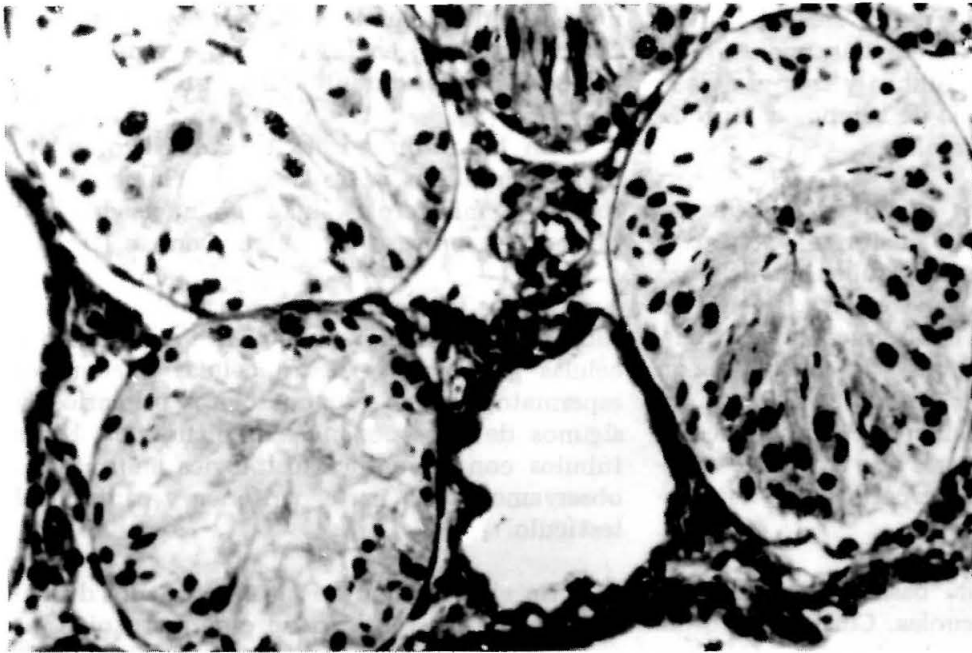
En los tres grupos, la luz central de muchos tubos seminíferos está totalmente obstruida por células germinativas. Estas células pueden ser espermatogonias o espermatoцитos primarios, y algunos de ellos con núcleos picnóticos. Estos túbulos con estructura histológica anormal los observamos en la parte periférica y central del testículo.

En el epidídimo de ratones tratados durante siete días la cantidad de espermatozoides es casi igual a la de los testigos, mientras que en los tratados durante quince y treinta días se observa una disminución considerable, hasta el punto de encontrar cortes del conducto epen-



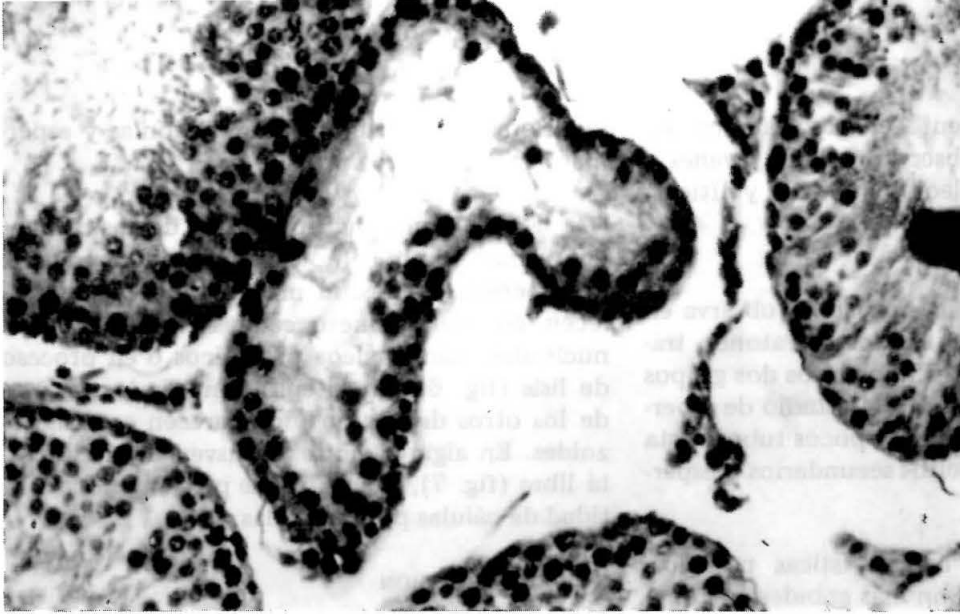
**Fig. No.1**

Corte transversal de los túbulos seminíferos de ratones testigos. 100X



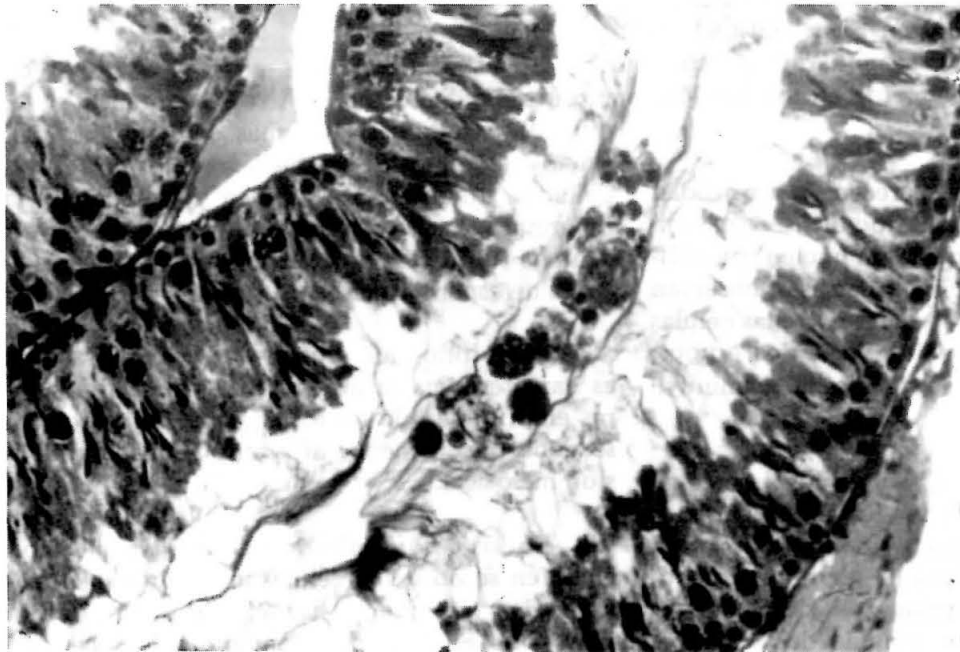
**Fig. No.2**

Túbulos seminíferos atrofiados en testículos de ratones, tratados con Nitrofen durante siete días. 125X



**Fig No.3**

Túbulos seminíferos atrofiados, observados en testículos de ratones, tratados con Nitrofen durante quince días. 125X



**Fig. No.4**

Células polinucleadas, observadas en el lumen de los tubos seminíferos de ratones, tratados con Nitrofen durante treinta días. 125X.

dimario vacíos. Solamente en los tratados durante treinta días se observan células jóvenes y polinucleadas con núcleos picnóticos y líticos.

#### B. FURAZOLIDONA

La espermatogénesis normal se observa en muy pocos túbulos seminíferos de ratones, tratados durante siete días. En los otros dos grupos se mantiene solamente hasta el estadio de espermatoцитos primarios y en muy pocos tubos hasta el estadio de espermatoцитos secundarios y espermátides.

Las vacuolas son características para los tres grupos de ratones. Son más grandes en comparación con las que se ven en los animales tratados con Nitrofén y están situadas entre la membrana basal y las células de Sertoli y entre las células germinativas.

En algunos cortes transversales de los túbulos seminíferos se observa la total ausencia de lumen. En su lugar aparecen gran cantidad de espermatoцитos primarios, secundarios y espermátides. Esto ocurre igualmente en los tres grupos de ratones.

En el primer grupo aparecen gran cantidad de células polinucleadas del tipo de espermatoцитos primarios y secundarios, con núcleos picnóticos o hiper cromáticos. Estas mismas se observan en la luz de los tubos o situadas entre las células germinativas (fig. 5). En los otros dos grupos, quince y treinta días, su presencia disminuye considerablemente.

Túbulos seminíferos atrofiados encontramos en gran cantidad en los ratones del primer grupo. Estos están formados por la membrana basal, las células de Sertoli, las espermatogonias y espermatoцитos primarios y en algunos casos solamente por las células de Sertoli y los espermatoцитos primarios.

En el segundo y tercer grupos la atrofia es menor, presentando estos tubos membrana ba-

sal, células de Sertoli, espermatogonias y espermatoцитos primarios.

En el lumen del epidídimo de los ratones del primer grupo, se nota una cantidad reducida de espermatozoides, al mismo tiempo que aparecen en gran número células jóvenes y polinucleadas, con núcleos picnóticos o en proceso de lisis (fig. 6). En el epidídimo de los ratones de los otros dos grupos no aparecen espermatozoides. En algunos cortes transversales la luz está libre (fig. 7), y en otros se presenta poca cantidad de células polinucleadas.

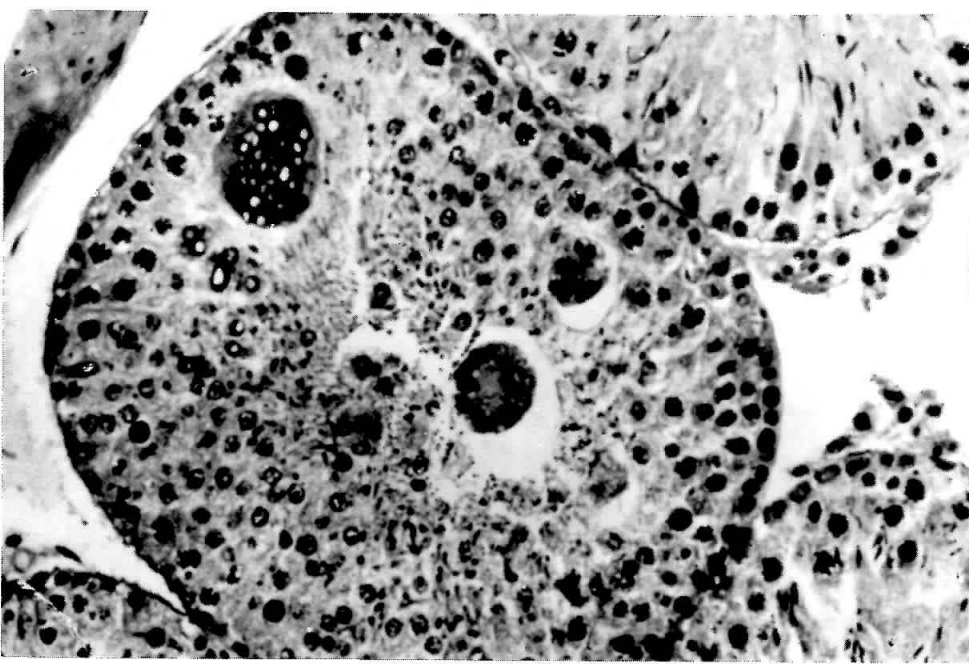
#### IV. DISCUSION

Cuando se hace una comparación del diámetro de los túbulos seminíferos de ratones, tratados con Nitrofén y Furazolidona, con el diámetro de los túbulos seminíferos de ratones testigos se establece una disminución en los tratados. Esto es un signo de atrofia de los testículos.

La espermatogénesis en los testículos de ratones, tratados con Nitrofén durante siete, quince y treinta días es más o menos normal. En los testículos de ratones, tratados con Furazolidona durante siete, quince y treinta días la espermatogénesis está muy alterada y sólo en algunos túbulos seminíferos se mantiene hasta la etapa de espermatoцитos primarios.

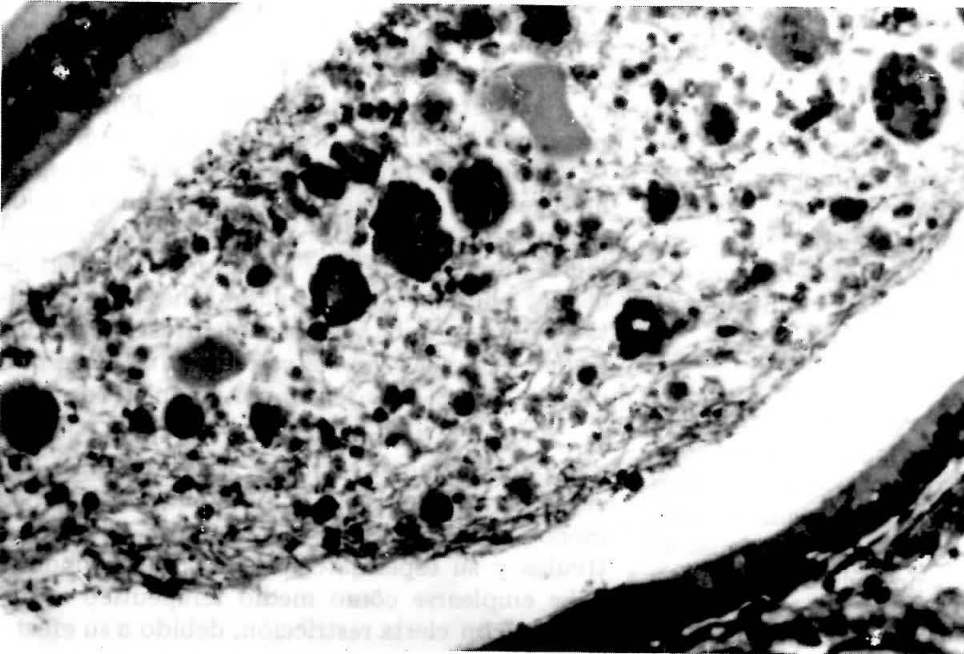
Para todos los grupos de ratones tratados es característica la presencia de células inmaduras en el lumen de los tubos seminíferos, lo cual se debe posiblemente a la inhibición de la división meiótica.

En los epidídimos de ratones, tratados con Nitrofén se observan células inmaduras solamente en los que fueron tratados durante treinta días. Esto se debe posiblemente a la necesidad de una acción más prolongada del medicamento. En los epidídimos de ratones, tratados con Furazolidona durante siete días se observa gran cantidad de células jóvenes y menor cantidad en los



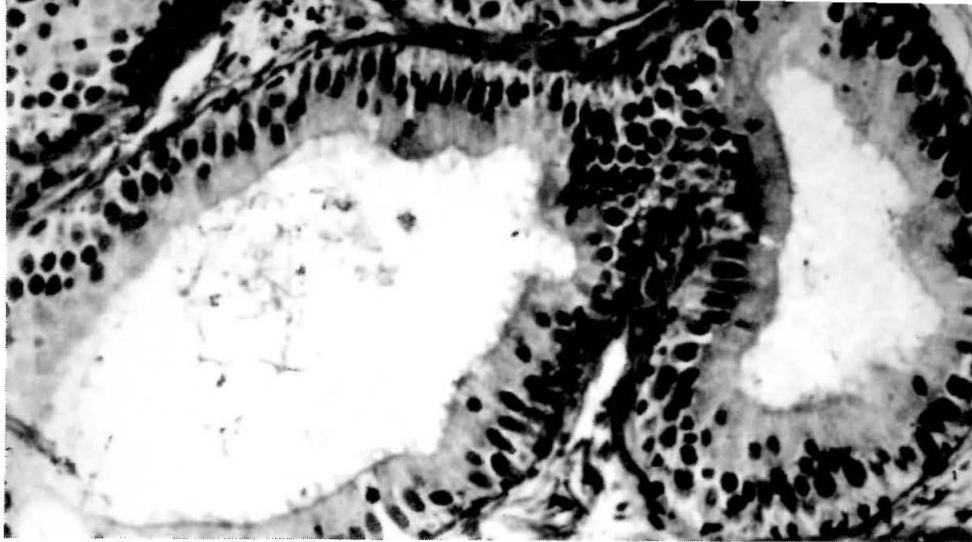
**Fig. No.5**

Células polinucleadas, observadas en ratones tratados con Furazolidona durante siete días. 125X.



**Fig. No.6.**

Células jóvenes y polinucleadas en el lumen del conducto endimario de ratones, tratados con Furazolidona durante siete días. 125X.



**Fig. No.7**

Corte transversal del epidídimo de ratones, tratados con Furazolidona durante quince días, el lumen del cual está vacío. 125X.

que fueron tratados durante quince y treinta días.

La alteración del proceso espermatogénico se establece también por la formación de células polinucleadas. La cantidad de estas células es pequeña en los tratados con Nitrofen. En cambio su cantidad aumenta considerablemente en los testículos de ratones tratados con Furazolidona durante siete días y disminuye en los tratados durante quince y treinta días. Algunos autores observaron células polinucleadas en los testículos normales de ratones y consideran que esto es normal cuando su formación es mínima (1, 10).

En los testículos de ratones, tratados con Nitrofen y Furazolidona durante quince y treinta días se encuentran túbulos seminíferos atrofiados, en los cuales se observan solamente células de Sertoli, espermatogonias y espermatozoides primarios, o bien sólo células de Sertoli.

Nelly y Haim mencionan una atrofia de túbulos seminíferos similar a la que se observa en este trabajo, en ratones sometidos a una alimentación con adición de etionina (8).

#### V. CONCLUSIONES

El tratamiento de ratones con Nitrofen en dosis de 51 mg. por kilo de peso durante siete, quince y treinta días causa alteración del proceso espermatogénico, muy bien demostrado en ratones tratados durante quince y treinta días. La cantidad de espermatozoides disminuye.

El tratamiento de ratones con Furazolidona en dosis de 26 mg. por kilo de peso durante siete, quince y treinta días también altera la espermatogénesis, muy bien observado en los tratados durante siete días. En los epidídimos de los tratados durante siete días existe gran cantidad de células polinucleadas, células jóvenes y poca cantidad de espermatozoides, mientras que en los tratados durante quince y treinta días los espermatozoides están ausentes por completo.

A partir de los resultados obtenidos se puede concluir que el Nitrofen, usado en dosis dos veces mayor que la de la Furazolidona, provoca menos alteraciones en la estructura de los testículos y su espermatogénesis. La Furazolidona debe emplearse como medio terapéutico o preventivo con cierta restricción, debido a su efecto nocivo sobre la estructura y función de los testículos. En cuanto al Nitrofen sería conveniente estudiarlo más a fondo con el fin de establecer adecuadamente su dosis terapéutica y tóxica.



---

**BIBLIOGRAFIA**

---

1. BRYAN, J.A. Isuchenie spermatogenesa. O nalichii mnogoiadrenih zarodishevih kletok v semenom epitelii mishi. *Morfologia cheloveca y zivotnih*. 5:53 (1971).
2. CZARNECKU, C.M., JANKUS, E.F., HULTGREN, B.D. Effects of Furazolidone on the development of cardiomyopathies in turkey poults. *Avian Diseases*. 18(1): 125 (1974).
3. DRUMEV, D. Furazolidon. *Veterinarna farmakologia*, ed. Zemizdad: 487 (1975).
4. HOMENCO, V.C. Sensivity of animals to nitrofurran preparations. *Veterinaria*. 2:106 (1975).
5. JANCUS, E.F., NOREN, G.R., STALEY, N.A. Furazolidone - induced cardiac dilatation in turkeys. *Avian Diseases*. 16: 958 (1972).
6. JENSEN. L.S., CHANG, C.H., WASHBURN, K. W. Diferential respons in cardiomyopathy of chicks and turkeys to Furazolidone toxicity. *Avian Diseases*. 19(3): 834 (1975).
7. KIVMAN, G., EFREMOVA, U.M., FINN, G.R. Vlianie Furazolidona na nekatore pokazateli imuniteta. *Farmacologia y toxicologia*. 2: 32 (1975).
8. NELLY, L., HAIM, J. Histoquimia normalnova y ismenennova pod vlianiem etionina cemennika krici. *Morfologia cheloveca y zivotnih*, 3: 49 (1975).
9. PAUL, E.H., PAUL, F.M., KOPKO, F., EVERETT, R.C., BENDER, R.C. Carbohydrate metabolism studies on the testis of rats fed certaim nitrofurans. *Endocrinology*, 53: 585 (1953).
10. KADIM, A.H., STEFANOV, S.K., PENKOV, V. Mnogoiadrenie spermatogonii v epitelnih semennih canalcev u lečnoi mishi. *Doklad na BAN*, 25, (3): 373 (1972).