



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Ciencias

EFFECTOS DE DIETAS HIPERSODICAS SOBRE LA
MUCOSA GASTRICA DE RATAS EN
DESARROLLO.

T E S I S
Que para obtener el Título de
B I O L O G O
p r e s e n t a
ARACELI VENCES MEJIA

Asesor: Bióloga Rosa María Viguera Villaseñor
Laboratorio de Histomorfología-UIISI-INP

México, D. F.

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I.- RESUMEN	1
II.- INTRODUCCION	
1. ASPECTOS GENERALES DEL ESTOMAGO	
a) Origen embrionario	2
b) Anatomía	4
c) Descripción Histológica	7
d) Fisiología	11
2. EFECTOS DE AGENTES IRRITANTES SOBRE LA MUCOSA GASTRICA	16
3. IMPORTANCIA DE LA SAL PARA EL ORGANISMO	
a) Funciones metabólicas de los iones Na y Cl	17
b) Niveles fisiológicos normales de NaCl durante el desarrollo	18
4. ANTECEDENTES	19
III.- OBJETIVOS	23
IV.- HIPOTESIS	23
V.- MATERIAL Y METODO	24
VI.- RESULTADOS	26
VII.- DISCUSION	47
VIII.- ANEXO	
1. ANALISIS BROMATOLOGICO DEL ALIMENTO	51
2. TECNICA DE TINCION COMBINADA: H-E, PAS-azul alciano pH 2.5	54
IX.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	55

I.-RESUMEN.

El cloruro de sodio ha sido uno de los elementos más utilizados a lo largo de la historia humana, sin embargo su consumo en ciertos grupos humanos ha sobrepasado por mucho los niveles fisiológicos normales, debido principalmente a su empleo excesivo para la conservación y aditamento de alimentos tanto de uso casero como industrial. En este estudio histológico e histoquímico de estómago realizado en ratas macho cepa Wistar expuestas a dietas hipersódicas durante el desarrollo, se demostró que la sal consumida crónicamente altera significativamente la población de células parietales de la mucosa gástrica, y el tipo y distribución de mucinas, así como el peso corporal, ingesta de agua y alimento. Es por ésto que a la sal en elevadas concentraciones se le puede considerar como un agente irritante para el estómago capaz de desencadenar numerosas etiologías gástricas de vital importancia.

II.-INTRODUCCION

1.-ASPECTOS GENERALES DEL ESTOMAGO

A.-ORIGEN EMBRIONARIO.

Durante la fase de gastrulación del desarrollo ontogenético, de la única capa existente conocida como blastodermo, se van a formar las 3 capas germinales que dan origen a los diversos tejidos y órganos del cuerpo (1). De la capa germinal externa conocida como ectodermo se desarrolla la epidermis de la piel y el tejido nervioso; de la subsecuente capa denominada mesodermo se originan los músculos, el sistema vascular sanguíneo, los revestimientos de la cavidad secundaria del cuerpo (celoma, en animales en los que existe dicha cavidad), los órganos sexuales, y en los vertebrados, también se deriva el sistema excretor y la mayor parte del esqueleto interno; de la tercera capa germinal, el endodermo, se formará el epitelio del tubo digestivo y las glándulas anexas (1,2).(figura 1.1)

El tubo digestivo del vertebrado , se origina a partir de la cavidad digestiva embrionaria, denominada arquerterón, la cual está constituida por endodermo original, formando el recubrimiento interno del tubo, salvo sus extremidades boca y ano (2,3).

En la zona anterior del embrión (debajo de la región neurocraneal), se produce una invaginación frente al ápice delantero del arquerterón, la cual crece hasta ponerse en contacto con la cavidad arquerterica sin más interacción que una membrana; posteriormente la membrana desaparece estableciéndose franca comunicación del arquerterón con el exterior, de tal forma que cada extremo del tubo digestivo se rompe hacia la zona ectodérmica, formando así las aberturas anal y bucal (1).

DESARROLLO DE LOS ORGANOS ENDODERMICOS DE LOS VERTEBRADOS

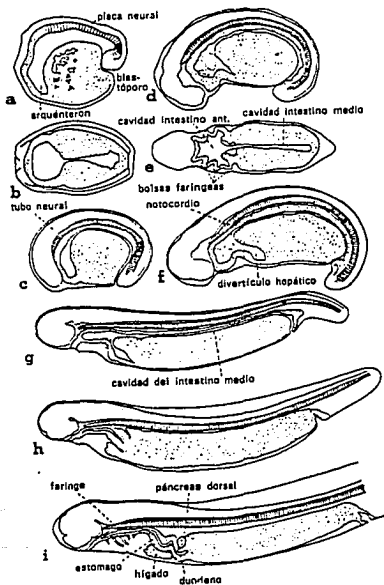


Fig. 1.1 Desarrollo de los organos endodérmicos en el triton *triturus taeniatus*, desde la fase de néurula hasta la fase de larva nadadora. b,e, secciones frontales. todas las demas son secciones medias. según balinsky (1983) (1).

De acuerdo al recubrimiento histológico del tubo digestivo primordial es posible distinguir 3 regiones: la anterior, tapizada por ectodermo y conocida como estomodeo; la zona media recubierta por endodermo, nombrada mesodeo y posteriormente la región final del conducto, también revestida por ectodermo, denominada proctodeo (4).

El mesodeo constituye el recubrimiento endodérmico del tubo digestivo, incluyendo la mayor parte del duodeno, hígado y páncreas (1-4).

En el hombre el estómago aparece a la cuarta semana de embriogénesis y durante el segundo mes se forman todas las porciones principales del mismo. Las fosas gástricas se desarrollan durante la sexta y décima semana y las glándulas se esbozan en forma de yemas en el fondo de las fosas, las cuales posteriormente, al proliferar, se alojan en la lámina propia de la mucosa. Las primeras células en aparecer son las parietales, seguidas de las células principales y mucosas; para la décimotercera y decimocuarta semana el estrato longitudinal externo y subsecuentemente el estrato oblicuo interno de la túnica muscular. La túnica serosa se deriva del mesénquima y la hoja visceral del esplacnótomo del mesodermo (1,2).

En cuanto las porciones del tubo digestivo empiezan a tomar forma, el tubo en conjunto se encorva de manera peculiar y se enrolla formando apéndices huecos o divertículos (3). En una fase temprana, el estómago ya ha asumido una posición inclinada; su extremo anterior (extremo cardíaco) se desplaza hacia el lado izquierdo y el extremo posterior (pilórico) se dirige hacia abajo y al centro, mientras que la parte anterior del duodeno se dispone transversalmente, determinando así la disposición normal del estómago en los mamíferos y aves adultas (5).

B.-ANATOMIA.

El estómago es fundamentalmente una dilatación del tubo digestivo, que puede asumir una configuración sacular al estar lleno de alimento. Se encuentra situado en la porción superior izquierda de la cavidad peritoneal (en algunos vertebrados se sitúa más o menos en el centro), adosado a lo largo del hígado (6,7).

La porción inicial del estómago, inmediata al esófago, del cual suele separarse por un esfínter se denomina cardíaca; enseguida se observa el ensanchamiento propio del órgano conocido como fondo y cuerpo, y finalmente la porción posterior estrecha que da acceso al intestino, denominada píloro, la cual se encuentra dotada a su vez de un esfínter pilórico (4,8). (fig 1.2)

Un verdadero estómago se puede considerar a aquel que en su epitelio cuenta con glándulas digestivas (salvo excepciones especiales), por lo que especies como anfibios, lampreas, quimeras, dipnoos, ciprínidos y catastómidos carecen de

verdaderos estómagos; mientras que en los vertebrados que si cuentan con ellos, su complejidad varía desde formas muy simples que pueden ser esencialmente un saco recto o puede llegar a encorvarse o subdividirse (5,9).

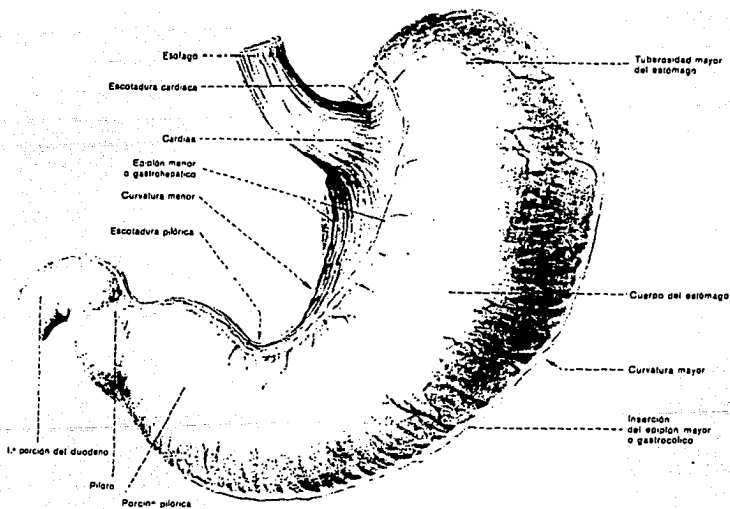


Fig 1.2 Dibujo esquemático del estómago humano, donde se pueden observar sus principales porciones. Según Heidegger, (1976) (10).

En mamíferos debido a la gran diversidad de regímenes alimenticios que manifiestan, la estructura del estómago muestra grandes variaciones de una especie a otra (7,9) (fig 1.3). Los omnívoros poseen un estómago que corresponde a la descripción clásica de éste órgano, es decir, compuesto de las regiones cardias, fondo y piloro. Los primates y los roedores poseen constricciones netas que marcan las regiones cardial y pilórica; por lo que en ratas se distinguen dos zonas: la anterior, no glandular y el cuerpo que es glandular, además de poseer un pliegue limitante en la región esófago-gástrica responsable de la incapacidad de la rata para vomitar (11). El estómago en ruminantes se ha modificado y subdividido en 4 regiones: rumen, retículo, omaso y abomaso; los hipopótamos y ballenas también tienen un estómago subdividido. Ciertos grandes insectívoros desdentados (osos hormigueros y pangolines) poseen estómago de pared queratinizada para asegurar el proceso de triturado (9).

El estómago humano aunque no corresponde al de ningún otro mamífero, es lo suficientemente generalizado para servir de prototipo descriptivo (7). Presenta forma sacular, y se encuentra alojado en la cavidad abdominal en posición oblicua en relación con la longitud del cuerpo, posterior al diafragma. La mayor parte de él se encuentra del lado izquierdo del cuerpo. La región anterior cóncava, es la curvatura menor, la parte posterior convexa, es la curvatura mayor. Inmediatamente después del esófago está la porción cardial, y el abultamiento de la izquierda constituye el fondo y el cuerpo; la parte distal atenuada de la derecha es la porción pilórica. Cada porción del estómago contiene glándulas características (6-8).

APARATO DIGESTIVO

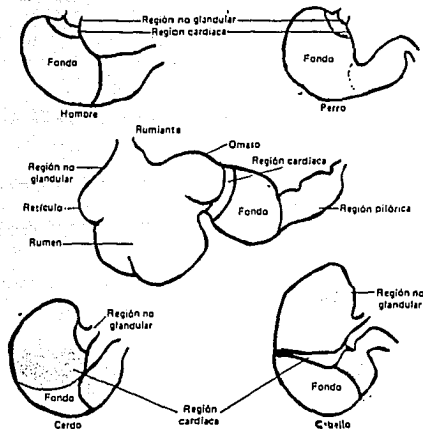


Fig. 1.2 Diagrama de la distribución de las regiones glandular y aglandular del estómago de distintos animales. Los órganos no están dibujados a escala. Según Banks (1986) (6).

C.-DESCRIPCION HISTOLOGICA.

Aunque los elementos murales del estómago muestran el patrón típico que presentan los órganos viscerales tubulares (túnicas: mucosa, submucosa, muscular y serosa), éste órgano tiene características propias que permiten su identificación en cortes histológicos (2,6,12).

MUCOSA

Presenta una superficie irregular, debido a la presencia de pliegues, áreas y fosas gástricas. Esta túnica junto con la submucosa se encuentra dispuesta en pliegues tortuosos gástricos (*plicae gastricae*) dispuestos paralelamente al eje axial del órgano. La superficie epitelial se divide en áreas gástricas (*areae gastricae*), las cuales forman grupos de glándulas, separadas unas de otras por capas de tejido conjuntivo. Estas áreas contienen numerosas depresiones pequeñas del epitelio llamadas fosas gástricas (*foveolae gastricae*), en cuya base se abren las glándulas. La profundidad de las fosas varía según la región del estómago (12,13).

El epitelio que reviste la superficie mucosa gástrica y de las fosas está constituido por un epitelio cilíndrico simple cuya peculiaridad es su carácter glandular (13). Entre las células epiteliales se ha detectado mediante microscopía electrónica complejos de unión constituidos por uniones estrechas o zónulas adherens subyacentes, a las que se les añaden desmosomas distribuidos irregularmente a lo largo de las membranas laterales (12-14).

La lámina propia de la mucosa gástrica está ocupada en su mayoría por glándulas tubulares que colindan estrechamente entre sí, éstas nunca sobrepasan la muscular de la mucosa para ocupar la submucosa. Las glándulas gástricas en las distintas porciones del estómago tienen una estructura diferente y muy peculiar, lo cual se mencionará con detalle posteriormente.

Además de las glándulas, la lámina propia consta de tejido conjuntivo denso irregular con acúmulos de elementos linfoides mononucleares (linfocitos, macrófagos y células plasmáticas) que le confieren una hiper celularidad difusa; comúnmente éstos se alojan en la región del paso de estómago al duodeno (región pilórica) (2,6,12,13).

La muscular de la mucosa está constituida de 2 a 4 capas de músculo liso; las fibras musculares se orientan en forma longitudinal y circular, y unas bandas delgadas de músculo liso se extienden hacia la lámina propia entre las glándulas (2,6,12).

SUBMUCOSA

Esta túnica está constituida por tejido conjuntivo denso irregular de tipo fibroso, con una gran cantidad de fibras elásticas, vasos sanguíneos, procesos nerviosos e infiltrados de células linfoides y mastocitos; las fibras nerviosas y los citones de las células ganglionares forman el plexo submucoso de Meissner (12-14).

MUSCULAR

La capa muscular se encuentra poco desarrollada en la región del fondo del estómago, es muy evidente en el cuerpo y alcanza su máximo desarrollo en el píloro; se encuentra constituida por fibras de músculo liso dispuestas en espiral y orientadas en tres direcciones diferentes: la capa externa longitudinal, la media circular y la interna oblicua (2,12).

Los nervios provenientes del plexo mioentérico (de Auerbach) transcurren entre las láminas internas y externas del músculo (13,14).

SEROSA

Constituye o forma parte de la pared externa del estómago, su base está compuesta por tejido conjuntivo irregular fibroso laxo que colinda con la túnica muscular del estómago. La superficie de ésta capa conjuntiva esta cubierta por epitelio plano uniestratificado denominado mesotelio (2,6,11).

REGIONES Y GLANDULAS DEL ESTOMAGO

REGION DEL CARDIAS. Esta región no se desarrolla igual en todas las especies. Su inicio está marcado por una transición del epitelio escamoso estratificado del esófago a cilíndrico simple (6). Los componentes distintivos de esta zona del estómago son las glándulas cardíacas, las cuales son tubulares simples o poco ramificadas conformadas de cuerpo y cuello. El cuello es la porción más cercana a la abertura de la fosa gástrica y el cuerpo es el resto del adenómero. Sus conductos excretorios son cortos y están tapizados por células cuboides con núcleos aplanados secretoras de moco (2,6,12). Es poco frecuente que en esta región se lleguen a encontrar células principales y/o parietales, pero sí se pueden llegar a observar células argentafines (enterocromafines) pequeñas, piramidales con citoplasma claro y localizadas entre las células de revestimiento glandular y la membrana basal de relación (6,14). Este tipo celular no secreta materiales hacia la luz del órgano sino hacia la lámina propia para ser distribuidos por la sangre; entre sus secreciones se hallan la serotonina, histamina, adrenalina, gástrina y enteroglucagón (2,6,13).

REGIONES DEL CUERPO Y FONDO.

En estas regiones encontramos a las glándulas fúndicas o propias, las cuales son estructuras tubulares poco ramificadas, más largas que la región cardíaca y más numerosas (6) (en el hombre existen aproximadamente 35 millones de glándulas), se sabe que en la rata el tamaño de la fosa y glándula aumentan en los primeros 35 días de edad y posteriormente se estabilizan (2,15).

En la glándula fúndica se distinguen 4 regiones: fosa, istmo, cuello, y base (fig1.4). El istmo, cuello y base constituyen la porción secretora de la glándula y la fosa su conducto. Sus diferentes componentes celulares guardan una distribución característica dentro de la glándula (2,6).

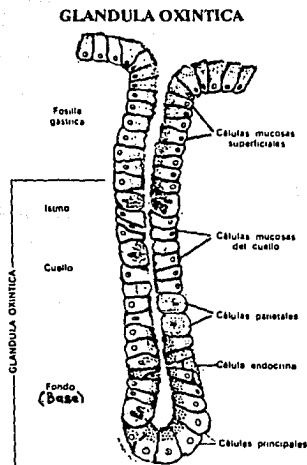


Figura 1.4 Esquema de una glándula oxíntica del cuerpo del estómago de un mamífero. Según Fawcett (1989)(16).

Las células mucosas del istmo están presentes en la región superior de la glándula, en la transición entre el cuello y la foseta gástrica (2,12); Estas células se continúan y se parecen a las células epiteliales de revestimiento del estómago, aunque son más reducidas y presentan menor cantidad de moco en su citoplasma (6). Probablemente son células que derivan de la actividad mitótica de pequeñas células indiferenciadas de la región del cuello. Posteriormente las células del istmo se diferencian en células epiteliales de revestimiento (2,6,13).

Las células mucosas localizadas en el cuello de la glándula presentan formas cuboideas o cilíndricas, con núcleos basales aplanados y con citoplasma pálido (2,6). El moco secretado por éstas células es menos viscoso que el de las células superficiales y contienen sustancias mucosas neutras constituidas de unidades de hexosamina y hexosa sin grupos ácidos libres (16,17), que protegen a las glándulas

fúndicas de la proteólisis y de la actividad hidrolítica de las proteasas y del ácido clorhídrico (12,15).

Las células parietales u oxínticas de las glándulas fúndicas, se alojan una por una y están concentradas en la región de la base y el cuello de la glándula (12,14), son de forma redonda o piramidal con núcleo esférico en posición central y citoplasma acidófilo muy brillante con estructuras granulosas; éste tipo celular es el responsable de la producción de ácido clorhídrico del jugo gástrico y del factor intrínscico para la absorción de vitamina B12 (13,14,18).

Las células principales (cimógenas) son las que predominan en las glándulas fúndicas, se alojan preferentemente en la parte basal de la glándula; su forma es piramidal con núcleo redondo y los gránulos secretorios se hallan en el ápice de la célula (gránulos cimógenos) en animales en ayunas, además de presentar basofilia bien expresada. Estas células son las encargadas de sintetizar enzimas gástricas como el pepsinógeno, que es activado en condiciones ácidas dando lugar a la pepsina (6,12,18).

Existen otros dos tipos celulares en las glándulas fúndicas, las células argentafines y las productoras de glucagón; las primeras también conocidas como células enterocromafines son poco frecuentes y se sitúan en la base de las glándulas, y las células productoras de glucagón conocidas también como células Apud cuya función es la de producir hormonas polipeptídicas (12,18).

REGION PILORICA. Las glándulas pilóricas del estómago están situadas en una pequeña zona cerca de su salida hacia el duodeno. Aquí las fosas gástricas son más profundas que en las otras regiones del estómago; son glándulas cortas, simples o ramificadas de tipo tubular. Predominan células secretoras de moco con núcleos aplanados y basales; ésta región carece de células parietales (2,12,13).

D.-FISIOLOGIA

El estómago cumple una serie de funciones importantes para el organismo que van desde el almacenamiento temporal del alimento y su tratamiento preliminar, tanto físico como químico, hasta convertirlo en una forma aceptable para poder llevar a cabo la absorción de nutrientes en el intestino delgado (8,19-21).

FUNCION DE ALMACENAMIENTO DEL ESTOMAGO.

En el estómago el alimento es retenido por espacio de dos o más horas, el bolo recién llegado permanece cerca de la abertura esofágica, mientras que las sustancias que llevan más tiempo se colocan cerca de las paredes gástricas. En condiciones

normales, el tono de las paredes del cuerpo es reducido, por lo que el órgano puede dilatarse progresivamente para recibir cantidades crecientes de alimento, de 1 a 1.5 lt aproximadamente (4,14,21,22).

FUNCION MECANICA EN EL ESTOMAGO.

Consiste en una fuerte acción de batido realizado por la capa muscular contráctil del estómago para mezclar el bolo alimenticio con las secreciones gástricas. Cuando el estómago está lleno, ondas constrictoras débiles, llamadas también ondas de mezclado, se mueven a lo largo de la pared gástrica aproximadamente una vez cada 20 segundos, éstas ondas se siguen hasta que es vaciado el estómago, haciéndose más violentas cuando se acercan a la porción antral del órgano. Además de las ondas tónicas, también existen ondas peristálticas intensas en el antro del estómago. La rapidez de vaciamiento del estómago depende de manera principal, del grado de actividad de éstas ondas antrales, las ondas se producen casi tres veces por minuto volviéndose más intensas en la porción pilórica. Cada onda peristáltica lleva al duodeno, a través del esfínter pilórico, varios centímetros cúbicos de quimo (8,14,18).

FUNCION QUIMICA EN EL ESTOMAGO

La reducción química es provocada por la acción del jugo gástrico, compuesto por los fermentos secretados por las glándulas pépticas (pepsina, quimosina, lipasa), además del ácido clorhídrico y mucosidad (8).

-SECRECION DE FERMENTOS GASTRICOS-

La pepsina es el fermento principal del jugo gástrico; bajo su acción se lleva a cabo la desintegración de las proteínas complejas del alimento en más simples: albumosas y peptonas. La pepsina se forma dentro de las células principales como pepsinógeno, que carece de poder digestivo, el cual al llegar a la superficie de la glándula y ponerse en contacto con el ácido clorhídrico se activa y se transforma en pepsina revelando así su acción fermentativa en un medio fuertemente ácido (pH2.0)(12).

La prorenina es la forma inactiva de la enzima proteolítica renina; se activa por la acción de la pepsina. Esta renina que sólo esta en animales jóvenes, convierte la proteína soluble de la leche (caseína) en insoluble (paracaseína). También la quimosina sólo está presente en el contenido estomacal en la edad infantil temprana y su importancia radica en contribuir a la fermentación de la leche (2,6,12,18).

Las células principales también segregan lipasa gástrica en pequeñas cantidades, la cual participa en la desintegración de las grasas (2,18).

-MECANISMO BASICO DE SECRECION DE ACIDO CLORHIDRICO-

Las células parietales secretan ácido clorhídrico (0,16 M), cloruro de potasio (0,07M), vestigios de otros electrólitos y poca materia orgánica (12,14,17).

Se ha demostrado que el ácido secretado se origina de los cloruros presentes en la sangre y protones (H^+) resultantes de la acción de la enzima anhidrasa carbónica localizada en estas células. La anhidrasa carbónica actúa sobre el CO_2 presente produciendo ácido carbónico que, a su vez, se disocia en bicarbonato y su protón. Ambos, el protón y el ión cloro son transportados activamente a través de las células en tanto que el agua es transportada pasivamente a favor de un gradiente osmótico (14,18).(fig.1.5)

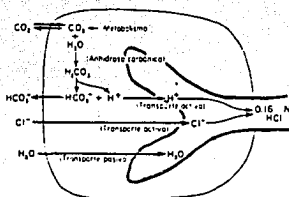


Fig. 1.5 Mecanismo que se supone interviene en la secreción de ácido clorhídrico. Según Guyton (1988) (18).

En humanos también es en la célula parietal el lugar de producción del llamado factor intrínseco antianémico que junto con la vitamina B₁₂ (factor extrínseco) reaccionan en el duodeno y yeyuno formando un complejo capaz de ser absorbido en el íleon, la falta de éste factor desarrolla la llamada anemia perniciosa (2,6,18,20).

-SECRECIÓN MUCOSA EN EL ESTÓMAGO-

Todas las células mucosas secretan moco claro que protege la pared gástrica de la digestión por las enzimas proteolíticas, no sólo en la superficie sino también entre las glándulas se presenta una capa continua de células mucosas que producen una gran cantidad de moco viscoso y alcalino que cubre el epitelio con una capa de gel de más de 1 mm, suministrando así una importante protección contra la acción del ácido clorhídrico y del daño mecánico producido por el bolo alimenticio (17,22,23). Esta capa mucosa del estómago le otorga una habilidad para poder contener una solución ácida superficial, (pH 2), ya que forma una barrera para la absorción de iones hidrógeno, a diferencia de la absorción ocurrida en otras partes del tracto gastrointestinal (24).

-MECANISMOS DE CONTROL DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA-

Existen varios mecanismos que controlan e influyen en la secreción gástrica, estos se pueden englobar en tres fases principales: cefálica, gástrica e intestinal (12,14,18) (fig.1.6).

La cefálica respresenta el reflejo de activación del estómago (motilidad y secreción) en respuesta al pensamiento, visión, olor o sabor del alimento mediante la activación vagal de las células secretoras, por liberación de acetilcolina y mediación vagal de la liberación de gástrina de las células enteroendócrinas del antro pilórico. El jugo gástrico secretado en la fase cefálica tiene una concentración alta de iones de hidrógeno y es rico en pepsina (6,12,18).

La fase gástrica empieza cuando el alimento entra al estómago y continúa hasta que se completa el vaciado gástrico. En esta fase interviene el nervio vago y la hormona gástrina. La presencia de alimento en el estómago y la distensión de éste activa a las fibras aferentes viscerales generales que ascienden a los centros más altos (núcleo ventromedial y medial del hipotálamo), por el nervio vago. El efecto de secreción se logra cuando las fibras eferentes viscerales estimulan a las células gástricas secretoras y a las productoras de gástrina. De manera parecida algunas sustancias llamadas secretagogos (extractos de alimentos, proteínas parcialmente digeridas, alcohol, cafeína, y otros), dan lugar a la liberación de gástrina por la mucosa del antro (6,18,25).

Se han identificado un grupo de células granulares pequeñas entre las células epiteliales de las glándulas gástricas, a las cuales en conjunto se les llaman células enteroendócrinas y cuyas secreciones hormonales intervienen en la secreción gástrica; de importancia particular para la fisiología del estómago son las células productoras de gastrina (G) , son numerosas y se encuentran primordialmente en las glándulas pilóricas y cardiales, situándose principalmente en la región del cuello y base de la glándula (2); la gastrina segregada estimula la secreción de pepsinógeno por las células principales en menor medida y del ácido clorhídrico por las células parietales, aumentando hasta ocho veces su producción y la motilidad gástrica (14,16,18).

Las células enterocromafines (-EC-), situadas en la región del fondo de las glándulas entre las células principales segregan serotonina y melatonina. La serotonina estimula la secreción de los fermentos digestivos, de mucosidad y la actividad motora y la melatonina regula la fotoperiodicidad de la actividad funcional (2).

Menos numerosas son las células -P, ECL, D y D₁ . Las células -P- segregan la bombesina, que estimula la secreción de ácido clorhídrico y jugo pancreático, rico en fermentos y también intensifican la contracción de la musculatura lisa de la vesícula biliar (2).

Las células -ECL- se caracterizan por la diversidad de la forma y se localizan en el cuerpo y fondo de las glándulas fúndicas. Estas células producen histamina, que regula la actividad secretora de las células parietales (2).

Las células -D y D₁ se revelan principalmente en las glándulas pilóricas y en las cardiales. Son productoras de polipéptidos activos. Las células D segregan péptido vasointestinal, que dilata los vasos sanguíneos y estimula la secreción de las hormonas del páncreas y las células D₁ eliminan la somatostatina que inhibe la síntesis de proteínas (6,12,16,18).

Y por último, la fase intestinal de la secreción gástrica tiene un efecto pasivo y negativo sobre la actividad del estómago. Conforme el quimo entra al intestino, sus

constituyentes actúan como secretogogos, éstos liberan gástrina de la mucosa intestinal. El reflejo enterogástrico inhibe la motilidad gástrica (14,16,18).

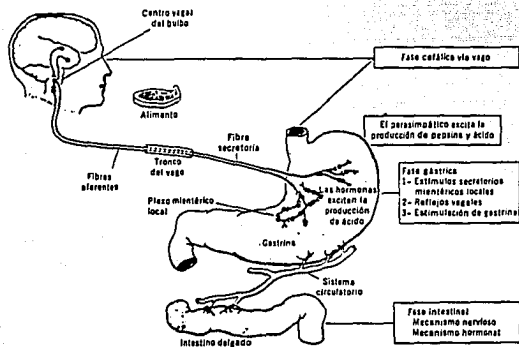


Figura 1.6 Fases de la secreción gástrica y su regulación. Según Guyton (1988) (18).

2.-EFECTOS DE AGENTES IRRITANTES SOBRE LA MUCOSA GASTRICA

La mucosa gástrica en un sujeto normal es particularmente impermeable en la retrodifusión del ión H^+ , debido a la propia estructura histoquímica y al gradiente de pH, que dependen con juntamente del moco superficial y de los bicarbonatos producidos por las células mucosecretoras del epitelio de revestimiento. Tal barrera superficial juega un importante papel en la protección de la mucosa gástrica contra los efectos dañinos de la acidez luminal ocasionada por la producción de ácido clorhídrico de las células parietales. En ulceraciones por stress, las células epiteliales son focalmente dañadas o destruidas en áreas de la mucosa gástrica fúndica. Las erosiones pueden ser inducidas por sales biliares e ingestión de drogas como la aspirina (26,27); y suelen ser cicatrizadas rápidamente después de la remoción de los agentes agresores, aunque es permitida la difusión de iones hidrógeno hacia el interior de las glándulas (26-29). Las erosiones generalmente no degeneran en úlceras, lo que sugiere que aún cuando la primera barrera de defensa, representada por el epitelio, ha sido quebrantada, el resto de la mucosa dañada tiene la capacidad de soportar un

nuevo daño y cicatrizar (26,29); esto puede darse debido a que en las glándulas se tienen componentes naturales llamados prostaglandinas, cuya función principal es la de protección (citoprotección), éstas mantienen íntegra la mucosa gástrica evitando la formación de úlceras mediante la inhibición de secreción gástrica y acelerando el proceso de cicatrización (31- 33). Si el agente irritante está presente en cantidades elevadas para el organismo y su ingestión se da en períodos prolongados, la protección de las prostaglandinas es insuficiente ya que no hay oportunidad de la restitución y cicatrización rápida de la superficie mucosa (30).

De los muchos agentes irritantes para la mucosa que existen los más frecuentemente consumidos en exceso por el humano son: drogas, alcohol, vinagre, picante, condimentos y sal (34). Sato, y col. en 1959, al estudiar los efectos del NaCl sobre la mucosa gástrica de ratón observaron una disminución en la viscosidad de mucopolisacáridos que contiene la mucosa gástrica, reduciendo así significativamente la protección a la mucosa (35).

Revisiones epidemiológicas sugieren que ciertos elementos dietéticos consumidos a diario tienen consecuencias importantes sobre la mucosa gástrica, que van desde una simple irritación e inflamación de la mucosa, a erosión o úlcera gástrica y en casos más severos hasta el desarrollo de cáncer gástrico (36,37).

3.-IMPORTANCIA DE LA SAL PARA EL ORGANISMO

A.-FUNCIONES METABOLICAS DE LOS IONES Na^+ Y Cl^+ .

Tanto el sodio como el cloro, los dos componentes de la sal común: NaCl, son elementos indispensables para la vida. Ya que ambos constituyen el principal componente mineral de la circulación sanguínea y fluidos tisulares del cuerpo (38,39).

El sodio como catión principal de los líquidos extracelulares es muy importante en el equilibrio de los mismos, ya que mantiene el volumen correcto de la sangre y la presión arterial; además de participar activamente en la bomba sodio- potasio, la cual evita la hinchazón continua de las células debido a que éstas producen sustancias intracelulares que no difunden a través de la membrana celular como moléculas de proteína, fosfocreatina, y trifosfato de adenosina. Estas sustancias tienden a causar ósmosis constante de agua hacia el interior de la célula; por lo cual la bomba compensa esta tendencia de penetración de agua y electrolitos mediante el transporte continuo de sodio hacia el exterior, provocando un mecanismo osmótico opuesto (14,18,40).

El catión sodio también participa en la conducción nerviosa y contracción muscular, y constituye una reserva de energía para la transmisión del impulso a lo largo de la fibra con el paso de pequeñas cantidades de potasio al exterior y de sodio al interior de la célula (38-40).

Por otra parte, el ión cloro es fundamental para la elaboración del ácido clorhídrico en el estómago, sustancia que posee propiedades tanto digestivas como bactericidas (14,18).

Los iones cloro tienen un papel completamente pasivo en el potencial de membrana, por no contar con una bomba para crear una diferencia de concentraciones de iones, por lo que su distribución a uno y otro lado de la membrana depende completamente del potencial eléctrico, aunque los iones cloruro pueden afectar la duración y magnitud del potencial de acción al desplazarse rápidamente a través de la membrana (18).

B.-NIVELES FISIOLÓGICOS NORMALES DE NaCl DURANTE EL DESARROLLO

Los humanos y muchos otros seres vivos comienzan su vida en el medio salado del fluido amniótico, el cual contiene una concentración promedio de sodio de 1.26×10 y 1.03×10 mmol del ión cloro. Después de las doce semanas de gestación, los fluidos circulatorios amnióticos atraviesan receptores orales mediante la deglución fetal y cerca de su término el feto deglute cerca de 450 ml de fluido amniótico aproximadamente en 24 hrs.(42).

En el período neonatal el consumo de sal es dependiente de la decisión de los padres, ya que cuando los recién nacidos son alimentados con leche materna, su ingestión de sal no será mayor de 5 a 10 mmol de NaCl, sin embargo la introducción de leche formulada aumenta de 2 a 3 veces ésta cifra (39,42).

Considerando que el peso que se tiene al nacer se duplica a los cinco meses y se triplica a los doce, las necesidades de sodio para el crecimiento serían fácilmente cubiertas con una cantidad aproximada entre 1.3 y 1.8 mmol (de 65 a 90 miligramos de cloruro de sodio) por día (39-41); pero la introducción temprana de comida sólida lleva a un aumento drástico en el consumo de sal durante el primer año de vida.

En la etapa de niñez la sal que precisa el organismo para su buen funcionamiento fluctúa entre 115 a 350 mg diarios. Mientras que en la adolescencia (considerando que el crecimiento se detiene aproximadamente a los 16 años) se necesita de 600 a 1800 mg por día; sin embargo tras la infancia el consumo de sal se incrementa igualándose al alto consumo observado en la población adulta, es así que el adolescente adopta de la familia los patrones de consumo y abuso elevado de la sal, añadiendo a éste la

promoción comercial que existe de los refrigerios salados, dirigidos específicamente a la población joven (39,40,42).

Un adulto con función renal normal puede mantener su balance de sodio fácilmente con ingestiones diarias de sal de 1100 a 3300 mg.(40,41).

Una variación grande en las concentraciones de sodio y cloro en sangre en cualquier etapa de desarrollo puede tener consecuencias fisiológicas importantes, afectando la actividad eléctrica de todas las células del cuerpo, la presión osmótica del plasma, y por consiguiente la distribución de líquidos corporales, y el balance ácido-base. Un descenso considerable de sodio originaría un cuadro de deshidratación, estado de shock y colapso circulatorio, mientras que un exceso permanente de éste catión traerá consigo la sobrehidratación de los tejidos, expansión del volúmen celular, aumento en la presión arterial, derrames cerebrovasculares e incluso gastritis atrófica con el posible desencadenamiento de cáncer gástrico (18,38,39).

4.-ANTECEDENTES

La sal ha sido un ingrediente valioso durante toda la civilización, incluso se le ha llegado a considerar como el quinto elemento vital junto con el aire, tierra, agua y fuego (42,43).

Al parecer su utilización comenzó durante la era Neolítica hace alrededor de 10 mil millones de años con el inicio simultáneo de la agricultura; sin embargo, aunque la transición a la agricultura trajo consigo el consumo de sal, su ingestión de ésta difiere mucho en los diversos grupos humanos (43).

La sal más que cualquier otro elemento de la dieta, ha tenido una influencia fascinante en la historia del ser humano en todos los aspectos, tanto en lo simbólico (religión y superstición), como en lo social y en lo económico. Su comercio llegó a tener tal importancia que se le utilizó como moneda o como medio de trueque en el intercambio de esclavos en Africa (42,43). Por lo que se concluye que el papel de la sal en la sociedad va más allá que la de agradar el paladar o el satisfacer las necesidades fisiológicas mínimas que requiere el organismo.

La industrialización del alimento, trajo consigo el empleo excesivo de NaCl y sus derivados los cuales son utilizados como conservadores y/o saborizantes (39,43).(fig.4.1).

El consumo elevado de sal, al sobrepasar por mucho los requerimientos fisiológicos normales, se le atribuye numerosas patologías entre las que se encuentra el cáncer de estómago, el cual ha provocado una alto índice de muertes en países del Noreste de Japón y Este de Europa. Estudios en éstas comunidades, reportan que la incidencia de cáncer gástrico presenta una relación muy estrecha con el alto consumo de sal (44-46), llegando a ser hasta de 30 gramos diarios por persona, sobrepasando de 20 a 35 veces los requerimientos mínimos necesarios para el buen funcionamiento del organismo.

**ADITIVOS UTILIZADOS EN LA INDUSTRIA
ALIMENTARIA QUE CONTIENEN SODIO.**

ADITIVO	USO
CITRATO DE SODIO	SABORIZANTE, CONSERVADOR
CLORURO DE SODIO	SABORIZANTE, TEXTURIZANTE, CONSERVADOR.
NITRATO DE SODIO	CONSERVADOR, COLORANTE
TRIPOLIFOSFATO DE SODIO	LIGANTE
BENZOATO DE SODIO	CONSERVADOR
ERITROBATO DE SODIO	ANTIOXIDANTE
PROPIONATO DE SODIO	CONSERVADOR
MONOGLUTAMATO DE SODIO	REALZADOR DE SABOR
BICARBONATO DE SODIO	SUSTITUTO DE LEVADURA

Figura 4.1 Según Sánchez (1988) (39).

En México, los tumores malignos ocupan el tercer lugar de causa de mortalidad y de estos el 11% son por cáncer gástrico (graf.4.2) (47). Sin embargo no existen estudios en nuestro país que relacionen a la sal como el principal agente etiológico de ésta patología. Existen comunidades como la Tarahumara que sobre pasan la ingestión de sal adecuada, llegando a ser hasta de 8 gramos diarios por persona (39); y aunque no se tienen datos precisos sobre el consumo de sal en las zonas urbanas del país, se cree que es elevado debido a la gran demanda que existe de productos alimenticios industrializados que emplean principalmente al sodio o compuestos de éste, como conservador.

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE TUMORES MALIGNOS, 1988.

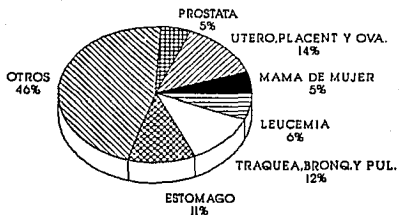


FIGURA 4.2 Reporte de la Dirección General de Estadística Informática y Evaluación; mortalidad 1988. SSA, Subsecretaría de Coordinación (47).

Sánchez en 1988, indica que Joosens fué el primero en afirmar que la sal, en elevadas concentraciones es el factor responsable de la gastritis atrófica, que a través de la síntesis de nitritos en el estómago contribuye en forma indirecta en el desarrollo de cáncer gástrico (39). Se sabe que los nitritos y nitratos incluidos en la dieta, al llegar al estómago son convertidos en ácido nitroso que al reaccionar con aminas secundarias y amidas forman nitrosoaminas y nitrosoamidas, compuestos frecuentemente carcinógenos en animales. La conversión de nitritos a nitratos en el estómago depende de la acidez gástrica, entre otros factores (35). Por otra parte existe una relación funcional entre los iones intracelulares y la actividad mitogénica, con énfasis en la jerarquía de iones intracelulares como una llave determinante en el control de activación mitogénica (25).

Tatematsu y colaboradores en 1990, conociendo la forma de industrialización de vegetales llevada a cabo en el Japón (conteniendo hasta 30 gr de sal), mencionan que una concentración tan alta de NaCl es comparada con una solución saturada, la cual es lo suficientemente agresiva como para inducir no sólo la reducción de la barrera de la mucosa, sino también puede provocar erosión y ulceración del estómago (44).

Takahashi en 1983, confirma que el cloruro de sodio realza el proceso carcinogénico y su participación en el desarrollo de tumores gástricos ocurridos en estadios iniciales (45).

Komatsu en 1990, cita a Murakami el cual sugiere que los daños repetidos a la mucosa gástrica pueden ser factores determinantes para el desarrollo de cáncer gástrico (46).

Muchos de éstos investigadores han tratado de crear un modelo biológico que refleje las condiciones de un alto consumo de sal, tratando de esclarecer si el cloruro de sodio en elevadas concentraciones se puede considerar como agente carcinogénico o si sólo realiza un efecto de promotor.

En la mayoría de éstos estudios, emplean a la rata como el principal modelo experimental, debido quizá a su fácil manejo y a las similitudes que tiene el estómago de éste organismo con el humano (a excepción de la zona anterior queratinizada de la rata) (11); sin embargo, estos estudios se limitan a considerar sólo a animales adultos, pasando por alto que el consumo de dietas hipersódicas es el resultado de hábitos y preferencias alimenticias adquiridas durante el desarrollo, debido a que muchas de las interacciones de los organismos con el medio ambiente describen términos de aprendizaje. Kare (1980) menciona a Lipsitt sugiriendo que dicho aprendizaje ocurre durante los estadios tempranos de desarrollo (períodos críticos) y que pueden ser determinantes para permanecer durante toda la vida (42).

Esto hace indispensable el emplear animales jóvenes (al destete), en los cuales es más factible que acepten dietas con diferentes concentraciones de cloruro de sodio y el tiempo de exposición de éste agente puede ser más prolongado (durante el desarrollo). Además es necesario la realización de estudios cuantitativos, en donde se describa si existen alteraciones, en el tamaño, número o distribución de la población celular de la mucosa gástrica ante una exposición crónica de cloruro de sodio, ya que en la mayoría de los trabajos referentes al efecto del NaCl reportan sólo resultados cualitativos, como el de erosión de la mucosa, ulceración (45,48) o algunos casos aislados donde se indica que la sal se le puede considerar como agente promotor de cáncer gástrico (34).

III.-OBJETIVOS.

-Determinar si las dietas hipersódicas, administradas a ratas en desarrollo provocan alteraciones cuantitativas en la mucosa del estómago (densidad celular, tamaño de la fosa y glándula gástrica).

-Determinar los cambios cualitativos en la distribución y tipo de mucopolisacaridos de la mucosa gástrica en ratas sometidas a dietas hipersódicas durante el desarrollo.

IV.-HIPOTESIS.

Si el cloruro de sodio administrado en altas concentraciones en animales adultos provoca alteraciones en la permeabilidad de la barrera mucosa gástrica y disminución en la viscosidad del moco, entonces es posible que al proporcionar dietas hipersódicas durante el desarrollo, modifique la permeabilidad de la barrera mucosa y altere la población celular normal de la mucosa gástrica, así como el tipo y distribución de mucinas gástricas.

V.-MATERIAL Y METODO.

Se utilizaron un total de 50 ratas macho de la cepa Wistar, provenientes de madres primíparas y de camadas no mayores a 8 críos.

Los animales fueron destetados a los 21 días de edad y mantenidos en cajas individuales de acrílico con tapa de rejilla de acero inoxidable en un ambiente convencional.

Se formaron 5 grupos de 10 animales cada uno, los cuales a partir del destete fueron alimentados durante 12 semanas con alimento sólido y agua a libre acceso; el alimento (ver apéndice) donado por el Rancho Cuatro Milpas de la U.N.A.M contenía las siguientes concentraciones de NaCl: 6.318% (grupo control), 8.015% (grupo 2), 12.753% (grupo 3), 16.088% (grupo 4) y 17% (grupo 5). Estas dietas fueron determinadas a partir de la concentración normal de NaCl para roedores que contiene de 5 a 6% de NaCl (11) y se aumentó su concentración para los grupos experimentales hasta 3 veces esta cifra concordando con lo reportado con otros trabajos.

Se determinó el peso corporal y el consumo de alimento y agua, dos veces por semana durante el tiempo de experimentación.

Se tomaron como parte del estudio, aquellos animales que finalizaron las doce semanas de experimentación. Al término de éste tiempo los animales fueron anestesiados con vapores de éter etílico dentro de una cámara, se prosigió a perfundir vía intracardiaca, introduciendo por aurícula izquierda una solución de formol 10% fosfatos pH 7.4, en una cantidad de 100 a 150 ml por animal, hasta que el organismo tuviese una consistencia dura, asegurando así su correcta fijación. Concluida la perfusión se extrajo el estómago de cada organismo y se fijó por inmersión por un mínimo de veinticuatro horas en la solución fijadora antes mencionada. Al término de éste tiempo se obtuvieron muestras transversales del órgano, pertenecientes a la porción glandular del cuerpo del estómago, mismos que fueron procesados para su inclusión en parafina (50), de la siguiente manera:

- Se lavaron las muestras en agua corriente durante dos horas, con el fin de eliminar el fijador.
- Se procedió a la deshidratación en alcoholes graduales ascendentes de 60, 70, 80, 96 y 100%, alcohol absoluto-xilol, durante una hora cada cambio.
- Se aclararon las muestras en dos cambios de xilol de una hora cada uno.

-Se imbibió en parafina con punto de fusión de 56- a 58° C, en dos cambios de una hora y se procedió a la inclusión definitiva en cajas metálicas.

-Se realizaron cortes seriados de 5 micras de grosor de forma transversal en un microtomo de rotación , a manera de obtener 2 laminillas con 3 cortes y con 20 micrómetros de diferencia entre cada una.

Se prosiguió a utilizar la técnica de tinción combinada de Hematoxilina-eosina con ácido peryódico de Schiff (PAS)-azul alciano pH 2.5 (ver anexo), la cual nos da una visión panorámica del tejido para determinar sus características histológicas y también nos evidencia el tipo y distribución de mucopolisacáridos en la mucosa gástrica.

Se determinó el tipo y distribución de mucinas a lo ancho de la mucosa en cada uno de los grupos de acuerdo a lo reportado por Cook (1976), quién indica que las mucinas ácidas se tiñen de color azul, las mucinas neutras color magenta y mezcla de ambas de color púrpura (17).

En la obtención de resultados cuantitativos se determinó el tamaño de la fosa y glándula gástrica utilizando una reglilla ocular y el objetivo de 10X, donde cada unidad equivale a 9.52 micras realizando 5 mediciones de la laminilla seleccionada de cada uno de los animales.

La población de células parietales y principales de las tres regiones de la glándula gástrica (istmo,cuello, y base) se determinó contando el número de células contenidos en una cuadrícula ocular (0.054 mm²) y con el objetivo de 40X. El conteo se realizó en 5 campos diferentes por corte.

Una vez obtenidos los datos estos fueron analizados estadísticamente por medio del análisis de varianza y prueba de Tukey (paquete estadístico para las ciencias sociales y de la salud - SPSS versión 3.0), el cual consistió en comparar cada uno de los grupos con el control.

VI.-RESULTADOS.

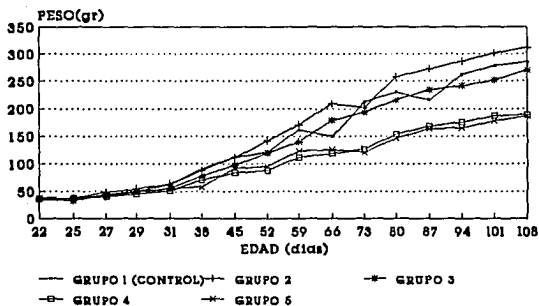
PESO CORPORAL

El promedio de peso corporal en animales alimentados con dietas hipersódicas de 16 % y 17 %, mostraron disminución estadísticamente significativa en comparación con el grupo control (cuadro 6.1). Esta diferencia se observa a partir de los 52 días de edad y se incrementa gradualmente hasta los 108 días en los cuales finaliza la fase experimental (gráfica 6.1).

GRUPO	DIETA %NaCl	N	X (g)	D.S.	E.S.	%CAMBIO C vs E	P C vs E
1	6.31	8	281.5	34.0	12.8		
2	8.01	8	312.1	24.6	8.7	10.8	N.S.
3	12.75	10	269.8	28.3	8.9	-4.19	N.S.
4	16.08	10	191.8	23.6	7.4	-31.86	**
5	17.00	9	186.67	12.0	4.0	-33.7	**

C=grupo control (1)
 N=grupos experimentales
 N.S.=no significativa
 D.S.=desviación estandar
 E.S.=error estandar
 X=promedio
 N=número de organismos
 *P< 0.05, **P< 0.01

PESO CORPORAL DE LOS GRUPOS CON
DIFERENTES CONCENTRACIONES DE NaCl.



GRAFICA 6.1

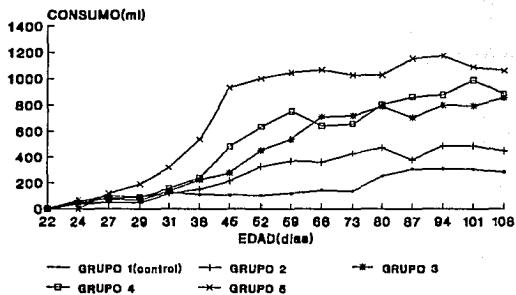
CONSUMO DE ALIMENTO Y AGUA

El consumo de agua de los grupos tratados con dietas hipersódicas fue estadísticamente mayor que el grupo 1 y 2 (cuadro 6.2). Fué el grupo 5 perteneciente a la dieta hipersódica de 17% de NaCl el que consumió más agua a lo largo de todo el experimento, con un promedio de ingesta de 953.08 ml, y el grupo control el de menor consumo con un promedio de 247.42 ml (gráfica 6.2).

CUADRO 6.2 PROMEDIO DE CONSUMO DE AGUA A LOS 108 DÍAS DE EDAD.							
GRUPO	DIETA %NaCl	N	X (ml)	D.S	E.S.	%CAMBIO C vs E	C P U s E
1	6.31	8	247.4	43.23	16.3		
2	8.01	8	522.5	188.1	66.5	111.1	N.S.
3	12.75	10	910.0	239.1	75.5	267.7	** *
4	16.08	10	928.0	246.2	77.8	275.0	** *
5	17.00	9	953.0	247.4	82.4	258.1	** *

C=grupo control(1)
E=grupos experimentales
N.S.=no significativa
*p < 0.05, **p < 0.01

CONSUMO DE AGUA DE LOS GRUPOS CON DIFERENTES CONCENTRACIONES DE NaCl.



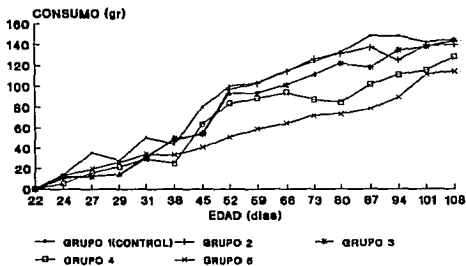
GRAFICA 6.2

En cuanto al consumo de alimento sólo se encontraron diferencias en los grupos 4 y 5 los cuales pertenecen a las dietas con mayor concentración de sal y en donde se observó decremento significativo en su consumo (cuadro y gráfica 6.3).

CUADRO 6.3 PROMEDIO DE CONSUMO DE ALIMENTO DE LOS GRUPOS CON DIFERENTES CONCENTRACIONES DE NaCl.								
GRUPO	DIETA %NaCl	N	X (g)	D.S	E.S.	%CAMBIO C vs E	P C vs E	
1	6.31	8	142.8	16.78	6.34			
2	8.01	8	139.8	22.26	7.87	-2.07	N.S.	
3	12.75	10	142.4	17.85	5.64	-0.23	N.S.	
4	16.08	10	113.3	21.12	6.68	-20.68	*	
5	17.00	9	116.7	16.41	5.47	-19.27	*	

C=grupo control
 E=grupos experimentales
 N.S.=no significativa
 *P < 0.05, **P < 0.01

CONSUMO DE ALIMENTO DE LOS GRUPOS CON DIFERENTES CONCENTRACIONES DE NaCl



GRAFICA 6.3

TAMAÑO DE FOSA Y GLANDULA GASTRICA

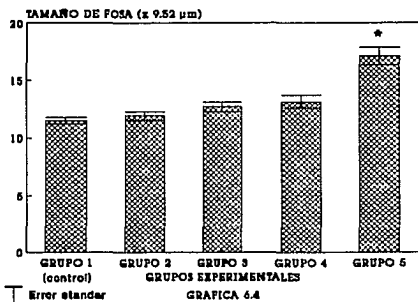
Sólo el grupo 5, perteneciente a la dieta hipersódica de 17% de NaCl, presentó diferencias estadísticamente significativas en el tamaño de la fosa y glándula gástrica con respecto al grupo control (cuadros 6.4 y 6.5), éstas diferencias consistieron en aumento del tamaño de fosa y decremento del tamaño de glandula gástrica.(gráficas 6.4 y 6.5 respectivamente).

GRUPO	DIETA %NaCl	N	X x9.52um	D.S	E. S.	%CAMBIO C vs E	P C vs E
1	6.31	40	11.50	1.75	0.27		
2	8.01	40	11.92	2.29	0.36	3.65	N. S.
3	12.75	50	12.68	2.81	0.39	10.26	N. S.
4	16.08	40	13.10	3.18	0.50	13.91	N. S.
5	17.00	40	17.10	4.96	0.78	48.69	*

C=grupo control
E=grupos experimentales
N. S=no significativa

*P < 0.05, **P < 0.01

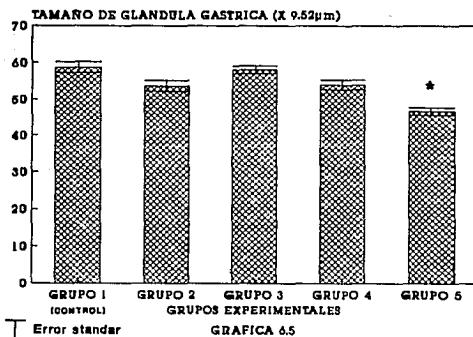
TAMAÑO DE FOSA GASTRICA



CUADRO 6.5 PROMEDIO DE TAMAÑO DE LA GLANDULA GASTRICA A LOS 108 DIAS DE EDAD.							
GRUPO	DIETA %NaCl	N	$\bar{y} \times 9.52 \mu\text{m}$	D.S	E.S.	%CAMBIO C vs E	P C vs E
1	6.31	40	58.72	7.72	1.54		
2	8.01	40	53.70	9.45	1.49	-8.5	N.S.
3	12.75	50	58.15	6.73	1.00	-0.97	N.S.
4	16.08	40	54.00	7.81	1.32	-8.03	N.S.
5	17.00	40	46.65	6.80	1.07	-20.55	*

C= grupo control (1)
 E= grupos experimentales
 N.S.= no significativa
 *P < 0.05, **P < 0.01

TAMAÑO DE GLANDULA GASTRICA



POBLACION CELULAR

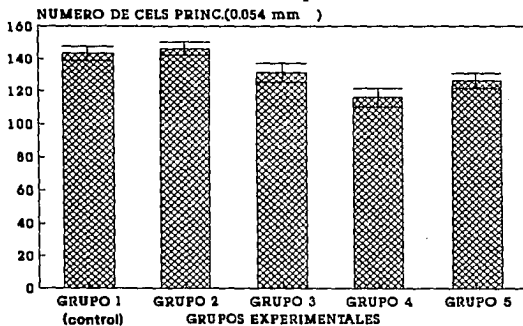
Al analizar estadísticamente los resultados obtenidos de la población celular de la mucosa gástrica, se encontró que no existen diferencias significativas entre los grupos al considerar las células principales en las tres regiones de la glándula: istmo, cuello, y base. (cuadros y gráficas 6.6, 6.7 y 6.8).

En cambio la población de células parietales presentó diferencias significativas a lo largo de la glándula. En la base glandular (cuadro y gráfica 6.9) hubo una disminución considerable de este tipo celular siendo significativo en todos los grupos experimentales a excepción del grupo 4 que su decremento no fue significativo con respecto al control. En la porción del cuello (cuadro y gráfica 6.10), se presentó el mismo comportamiento de decremento celular siendo significativo en los grupos 3, 4 y 5 ; y por lo que respecta a la porción del Istmo (cuadro y gráfica 6.11) también hubo una disminución en el número de células parietales (no siendo significativa en el grupo 5).

CUADRO 6.6 PROMEDIO DE CELULAS PRINCIPALES EN LA BASE DE LA GLANDULA GASTRICA EN UN AREA DE 0.054 mm ²							
GRUPO	DIETA %NaCl	N	X	D.S	E.S.	%CAMBIO C U S E	C P U S E
1	6.31	40	143.2	22.4	4.49		
2	8.01	40	146.2	25.8	4.08	2.12	N.S.
3	12.75	50	131.4	41.5	5.87	-8.19	N.S.
4	16.08	40	120.1	35.0	5.54	-16.09	N.S.
5	17.00	40	126.6	28.9	4.57	-11.82	N.S.

C = grupo control (1)
 N = grupos experimentales
 N.S. = no significativa
 *p < 0.05, **p < 0.01

NUMERO DE CELULAS PRINCIPALES EN LA BASE DE LA GLANDULA GASTRICA



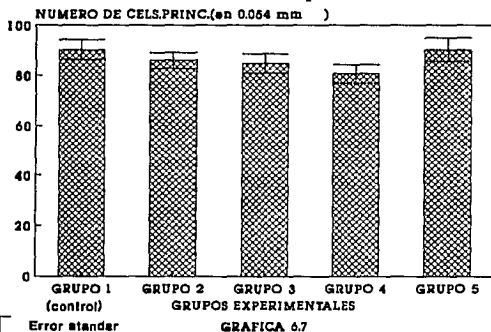
I Error standar

GRAFICA 6.6

GRUPO	DIETA %NaCl	N	X	D.S	E.S.	%CAMBIO C vs E	P C vs E
1	6.31	40	90.32	19.65	3.39		
2	8.01	40	86.00	19.69	3.11	-4.70	N.S.
3	12.75	50	84.80	23.55	3.72	-6.03	N.S.
4	16.08	40	80.60	22.73	3.64	-10.66	N.S.
5	17.00	40	90.29	26.53	4.76	-0.03	N.S.

C= grupo control (1)
E= grupos experimentales
N.S.= no significativa
*P < 0.05, **P < 0.01

NUMERO DE CELULAS PRINCIPALES EN EL CUELLO DE LA GLANDULA GASTRICA.

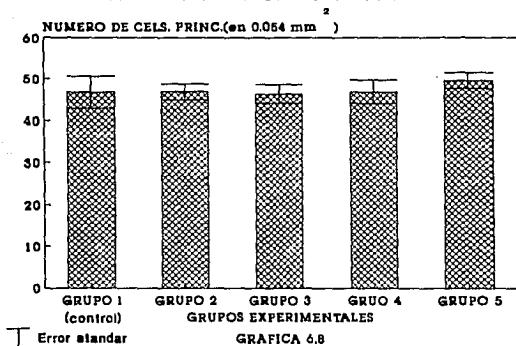


CUADRO 6.8 PROMEDIO DE CELULAS PRINCIPALES EN EL ISTMO DE LA GLANDULA GASTRICA EN UN AREA DE 0.054 mm ² .							
GRUPO	DIETA %NaCl	N	X	D.S	E.S.	%CAMBIO C Us E	P C Us E
1	6.31	40	46.80	19.09	3.81		
2	8.01	40	46.90	11.90	1.89	0.21	N.S.
3	12.75	50	46.30	13.88	2.22	-1.06	N.S.
4	16.08	40	46.86	15.26	2.78	0.12	N.S.
5	17.00	40	49.60	11.74	1.88	6.0	N.S.

N.C. = grupo control
 N.E. = grupos experimentales
 N.S. = no significativa

*p < 0.05 **p < 0.01

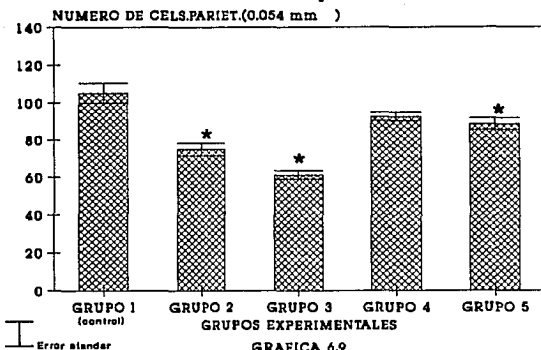
NUMERO DE CELULAS PRINCIPALES EN EL ISTMO DE LA GLANDULA GASTRICA



CUADRO 6.9 PROMEDIO DE CELULAS PARIETALES EN LA BASE DE LA GLANDULA GASTRICA EN UN AREA DE 0.054 mm ² .							
GRUPO	DIETA %NaCl	N	X	D.S	E.S.	%CAMBIO C vs E	P C vs E
1	6.31	40	105.20	26.39	5.27		
2	8.01	40	74.80	21.16	3.34	-28.84	*
3	12.75	50	61.00	14.88	2.10	-41.39	*
4	16.08	40	92.60	13.39	3.23	-11.91	N.S.
5	17.00	40	88.40	20.48	2.11	-15.90	*

C= grupo control (1)
 E= grupos experimentales
 N.S.= no significativa
 *p < 0.05, **p < 0.01

NUMERO DE CELULAS PARIETALES EN LA BASE DE LA GLANDULA GASTRICA.

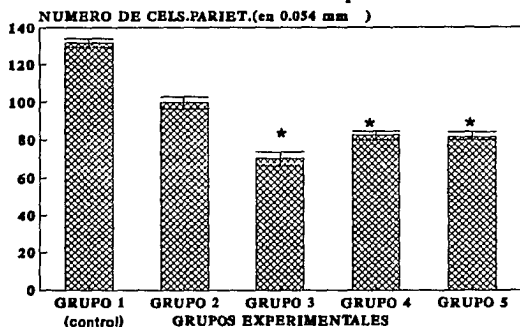


GRAFICA 6.9

CUADRO 6.10 PROMEDIO DE CELULAS PARIETALES EN EL CUELLO DE LA GLANDULA GASTRICA EN UN AREA DE 0.054 mm ²							
GRUPO	DIETA %NaCl	N	X	D.S	E.S.	%CAMBIO C vs E	P C vs E
1	6.31	40	131.50	11.95	2.39		
2	8.01	40	99.70	20.06	3.17	-24.10	N.S.
3	12.75	50	70.10	24.81	3.50	-46.65	*
4	16.00	40	82.30	14.24	2.25	-37.37	*
5	17.00	40	84.30	14.00	2.24	-35.85	*

C= grupo control (1)
 E= grupos experimentales
 N.S.=no significativa
 *P < 0.05, **P < 0.01

NUMERO DE CELULAS PARIETALES EN EL CUELLO DE LA GLANDULA GASTRICA.



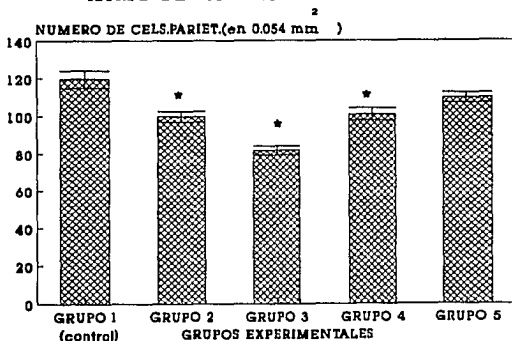
I Error standar

GRAFICA 6.10

CUADRO 6.11 PROMEDIO DE CELULAS PARIETALES EN EL ISTMO DE LA GLANDULA GASTRICA EN UN AREA DE 0.054 mm ² .							
GRUPO	DIETA %NaCl	N	X	D.S	E.S.	%CAMBIO C vs E	P vs E
1	6.31	40	119.52	22.23	4.44		
2	8.01	40	99.65	17.01	2.69	-16.62	*
3	12.75	50	81.72	17.24	2.43	-31.62	*
4	16.08	40	100.77	20.20	3.19	-15.68	*
5	17.00	40	109.40	17.01	2.69	-8.46	N.S.

C = grupo control (1)
 E = grupos experimentales
 N.S. = no significativa
 *p < 0.05, **p < 0.01

NUMERO DE CELULAS PARIETALES EN EL ISTMO DE LA GLANDULA GASTRICA.



Error standar

GRAFICA 6.11

TIPO Y DISTRIBUCION DE MUCOPOLISACARIDOS EN LA MUCOSA GASTRICA

La mucosa gástrica de los animales experimentales tuvo un comportamiento muy particular con respecto al tipo y distribución de mucinas gástricas.

Los grupos 1 y 2 que tuvieron una menor concentración de sal en su dieta presentaron su superficie gástrica una película considerable de mucina neutra y nula o escasa presencia de mucina ácida (fig. 6.9 y 6.10).

A medida que aumenta la concentración de NaCl consumido encontramos en la mucosa gástrica además de la mucina neutra superficial (magenta) (MN), mucina del tipo ácido (azul) (MA) y mezcla de ambas mucinas (purpura) (MM), Estas se pueden encontrar tanto en la fosa gástrica como en el interior de la glándula gástrica.(fig. 6.11).

En los grupos alimentados con dietas hipersódicas se observó aumento considerable de mucina ácida en la luz de la fosa e incluso en el citoplasma de las células gástricas (Fig. 6.12), y fué en el grupo 5 con una concentración de NaCl de 17% en el alimento en donde además de observarse la máxima secreción de mucina de tipo ácido, también encontramos muy superficialmente a las células parietales (fig. 6.13) y a numerosos capilares sanguíneos que irrigan a las glándulas gástricas (fig.6.14).

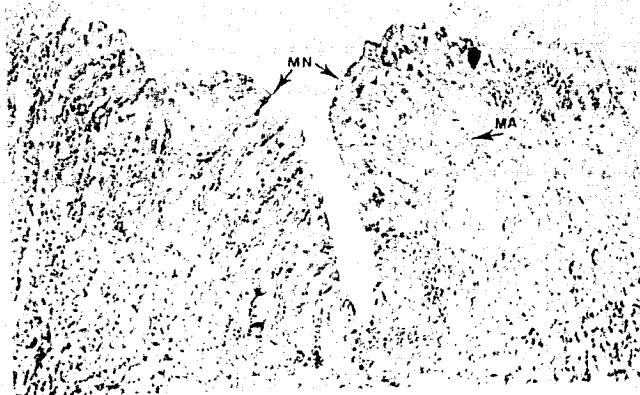


Fig. 6.9 Mucosa gástrica de un animal control (6.318 %NaCl en la dieta), donde se observa una gruesa película superficial de moco neutro (MN) y escasa mucina ácida (MA). Técnica H-E, PAS-azul alciano pH2.5. 378 aumentos.



Fig 6.10 Mucosa gástrica de un animal del grupo 2 (con una concentración de NaCl de 8 %). Se observa la protección superficial de mucina neutra (MN) en la fosa gástrica (FG); notese la amplia superficie ocupada por la región glandular gástrica (GG). Técnica H-E, Pas azul alciano, pH 2.5. 189 aumentos.



Fig 6.11. Perteneciente al grupo 3 con una concentración de NaCl de 12.75%, en donde se observa en la superficie mucina de tipo neutro (MN) y claramente la presencia en el interior glandular de mucina de tipo ácido (MA). Técnica H-E, PAS-azul alciano. 600 aumentos.



Fig.6.12. Micrografía perteneciente al grupo 4 (16% de NaCl), donde se observa el incremento de la secreción de mucina ácida (MA) en la luz de la fosa gástrica; en la superficie se percibe mezcla de mucinas (MM) y mucinas neutras (MN). Notesé el aumento en el tamaño de la fosa gástrica (FG) y el decremento de la porción glandular (GG). Técnica H-E, PAS azul alciano pH 2.5. 960 aumentos.



Figura 6.13. En la mucosa gástrica de animales tratados con una dieta que contuvo una concentración de NaCl de 17% se muestra la producción elevada solamente de mucina de tipo ácido (MA) y se observa la cercanía de las células parietales (P) hacia la superficie gástrica entre las células productoras de moco (M). Técnica H-E, PAS-azul alciano pH 2.5. 960 aumentos.

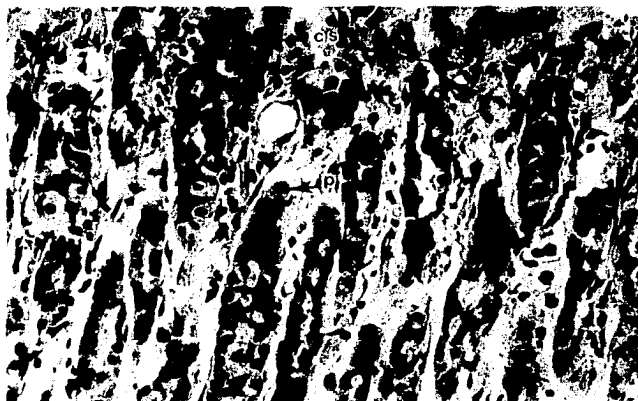


Fig. 6.14 Mucosa gástrica de un animal del grupo 5 (17% de NaCl). En donde se puede observar la elevada irrigación sanguínea mediante capilares (CS) que re corren toda la glándula gástrica y observamos numerosas células parietales (P) muy cercanas a la superficie. Tinción H-E, PAS-azul alciano pH 2.5. 600 aumentos.

VII.-DISCUSION Y CONCLUSIONES.

El presente trabajo difiere de lo reportado por otros autores en que el cloruro de sodio en diferentes concentraciones se proporcionó adicionado junto con el alimento, semejando así las condiciones reales de consumo en el humano y evitando introducirlo drásticamente como se ha hecho en trabajos previos en los cuales administran la solución hipersódica por vía intragástrica o por entubación (51-53). Por otra parte la dietas hipersódicas fueron proporcionadas durante el desarrollo (90 días a partir del destete) provocando una constante exposición de la mucosa gástrica a la sal, tal y como se crea el hábito alimenticio durante la infancia.

Los resultados obtenidos confirman que el consumo de cloruro de sodio en elevadas concentraciones y por tiempo prolongado provoca diversas alteraciones al organismo como decremento en el consumo de alimento, en peso y talla del organismo y aumento en la ingesta de agua, afectando así mismo a la población celular gástrica y el tipo y distribución de mucinas secretadas.

Debido a que se realizó el seguimiento del peso corporal durante el experimento se logró observar el decremento significativo de éste en los grupos con mayor concentración de sal en el alimento (grupos 4 y 5). El grupo control así como el grupo 2 presentaron un peso promedio a los 108 días de edad de 281.57 gr y 312.11 gr. respectivamente, éstos se encuentran muy cercanos al peso promedio normal (300 gr) de la rata joven adulta de la cepa Wistar, según lo reportado por Fox y col en 1984 (11).

La disminución de peso corporal se encuentra estrechamente relacionado con el consumo de agua y alimento, es decir mientras mayor es la concentración de NaCl en el alimento, menor va a ser su consumo, pero aumentará significativamente la ingesta de agua. Esto se debe a que al aumentar en el cuerpo la concentración extracelular de sodio a unos 2 meq/litro (en humanos), los mecanismos de bebida se "disparan rápidamente", por lo que se alcanza una sensación de sed suficiente para activar el esfuerzo motor de beber, de ordinario se bebe precisamente el volúmen de líquido necesario para normalizar la situación hasta alcanzar un estado de saciedad, lo cual se sigue indefinidamente mientras exista una concentración elevada de iones sodio (18). Al incrementarse el consumo de agua se provoca un estado de saciedad que se ve reflejado en la disminución en el consumo de alimento, y éste a su vez en el menor peso y talla de los grupos expuestos a altas concentraciones de sal. Sin embargo la disminución de peso corporal de los grupos 3, 4 y 5 de dietas hipersódicas (sólo estadísticamente significativa en 4 y 5) no llegaron a ser reflejo de una desnutrición, ya que Winick en 1976, indica que un déficit de 40% de peso corporal se puede considerar como desnutrición (54), porcentaje que no es rebasado en el presente trabajo; aunque

no se descarta la posibilidad que el prolongar por más tiempo el consumo de dietas hipersódicas pudiera llegar a culminar en cuadros de desnutrición de diversos grados.

En cuanto a los resultados microscópicos observados en la mucosa gástrica se pudieron evidenciar las alteraciones provocadas en ésta ante una concentración elevada de cloruro de sodio.

Aunque el estómago tiene mecanismos de protección ante agentes irritantes, en éste caso el cloruro de sodio es capaz de disminuir la viscosidad del moco superficial gástrico tal y como lo indican Tatematsu y col. en 1990 desprotegiendo la superficie epitelial del estómago ante la acidez luminal existente (pH 2) (44), lo cual provoca daños en el epitelio gástrico y cambios en la permeabilidad del mismo, permitiendo el paso de iones H^+ y del agente agresor (NaCl) hacia el interior de la glándula (30).

La acidez luminal existente y la disminución de la barrera mucosal en los grupos de dietas hipersódicas, van a provocar erosión, por descamación de células mucosas y parietales del istmo, provocando el aumento en el tamaño de la fosa gástrica y disminución de la porción glandular, además del cambio en el epitelio, de cilíndrico simple a cúbico, ésto debido a una continúa erosión y restitución de la mucosa, lo cual concuerda con lo reportado por Svanes, y col (1983) en su trabajo de restitución de la superficie epitelial en ranas (27).

La población celular afectada de la glándula gástrica sólo abarca a las células mucosas superficiales y parietales, ya que las células principales alojadas en la base de la glándula no sufrieron el daño provocado por la erosión y acidez. La población de células parietales, como se reporta en los resultados, disminuye en los grupos 3,4 y 5, en las porciones del cuello y cuerpo glandular, y aunque existe una restitución de células dañadas (células parietales y mucosas) es mucho más lento éste mecanismo en parietales (14), por lo que el constante daño a la mucosa provoca pérdidas de éste tipo celular, que no son restituidas rápidamente por la acción mitótica de células indiferenciadas del cuello.

Las células mucosas del Istmo y las parietales se localizaron muy cerca de la superficie luminal del estómago, concordando con lo encontrado por Svanes y col, en 1983, donde observaron los cambios ocurridos en la restitución de la mucosa en ranas (27).

En la literatura se reporta que el tipo de mucina secretado generalmente en el epitelio que recubre el estómago, dá una reacción positiva al PAS, y no se tiñen con el azul alciano, es decir, su color rosa característico pertenece al tipo de mucina neutra consistente en unidades de hexosamina y hexosa, sin grupos ácidos libres. La presencia de mucina neutra en la mucosa gástrica va a proteger a la población celular de la acidez luminal existente (17,21,23).

Tal comportamiento se encontró en los estómagos de los animales del grupo control, los cuales presentaron una capa de mucina neutra en la superficie mucosa; al elevarse la concentración de NaCl, la capa de mucina neutra se adelgaza, y se halló la presencia de ácidas y mezcla de mucinas. Llegando a aumentar considerablemente la presencia de mucina ácida en el cuello de la glándula en los grupos 4 y 5, lo cual no es común. Se ha reportado que los mucopolisacáridos de tipo ácido de origen propiamente gástrico se encuentran en cantidades muy escasas (17,23); debido a que existe escasa información sobre la secreción y función de mucinas ácidas en el estómago, se puede decir que la mucina ácida encontrada en la luz de la glándula puede deberse a contaminación salival, la cual pudo atravesar la mucosa gástrica al encontrarse dañada la barrera o que esta anomalía en el contenido mucoproteico en el citoplasma de las células sea el resultado de una alteración en la secreción de las células mucosas del cuello debido al daño ocasionado en la barrera mucosa gástrica y no tener por lo tanto una función específica en el interior glandular, ya que al penetrar iones H^+ al interior glandular durante el daño, se necesitaría de mucoproteínas neutras en el interior para protección celular. Cook en 1976, indica que el cambio de mucina gástrica es debido a la inflamación por daño al tejido, y que las neoplasias gástricas van a menudo acompañadas por una inflamación extensa que puede originar metaplasia de las glándulas, cualquier tumor que se origine del epitelio glandular del estómago puede mostrar producción de mucina ácida, la cual será de tipo intestinal (17). En dicho caso, se apreciará de inmediato que cualquier metástasis secretoria de mucina del tumor gástrico primario mostrará mucinas de tipo predominantemente intestinal y no gástrico. Owen y colaboradores en 1986, hacen énfasis en la importancia de poder identificar un patrón particular en la alteración del tipo de mucina secretada en el desencadenamiento de un proceso carcinogénico (22).

De los trabajos realizados por Tatematsu (1990), Takahashi (1984), y Matsukara (1979) en donde además de suministrar elevadas concentraciones de NaCl administran agentes carcinogénicos como el N-methyl-N'-Nitro-nitrosoguanidine ó 4-Nitroquinoline-1-oxide, encontraron una alta incidencia de tumores gástricos en la zona glandular del estómago (36,48,53). Sin embargo el utilizar solamente el cloruro de sodio como posible agente carcinogénico ha sido infructuoso en diversas investigaciones. Sin embargo Pérez-Tamayo en 1959, indica que una complicación de la úlcera gástrica producida por agentes irritantes es capaz de sufrir una transformación maligna que podría desembocar en desarrollo de cáncer gástrico (55). Por consiguiente los cambios cualitativos y cuantitativos encontrados en la mucosa gástrica ante la exposición crónica de NaCl podría ser una etapa temprana de esta etiología, la cual si se llevara a cabo en un tiempo más prolongado podría desencadenar ulceración y gastritis atrófica la que a través de la síntesis de nitritos y formación de ácido nitroso en el estómago reaccionaría con la síntesis de amidas y aminas contenidas en el mismo formándose compuestos carcinogénicos (36), los cuales tendrían el paso libre hacia el interior glandular por el cambio en la permeabilidad y por lo tanto poder desarrollar la etiología mencionada; o en el caso en que el alimento además de contener gran concentración de sal tenga cierta contaminación con agentes carcinogénicos

(insecticidas, plomo, asbesto, etc.), entonces el mecanismo de desarrollo de cáncer gástrico podría llevarse en un lapso más corto, ya que su paso hacia la mucosa gástrica de éstos se llevaría a cabo directamente con el cambio de permeabilidad del epitelio.

Se concluye que el cloruro de sodio en elevadas concentraciones es un agente irritante capaz de modificar y alterar la mucosa gástrica, por lo que se le puede considerar promotor de diversas etiologías gástricas tales como: erosión, ulceración y gastritis atrófica, debido a que es capaz de disminuir la viscosidad del moco luminal y alterar la permeabilidad de la barrera mucosal gástrica, permitiendo el paso de diversos compuestos que pueden afectar la población celular significativamente.

VIII.-ANEXO.

1.-Análisis bromatológico del alimento realizado por el Departamento de Nutrición Animal y Bioquímica. Laboratorio de Análisis químico para alimento. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia- U.N.A.M.).

GRUPO I.(CONTROL).

	BASE HUMEDA%	MATERIA SECA%	BASE SECA%
Materia seca%	88.02	90.00	100.00
humedad%	11.98	10.00	0.00
prot.Cruda(n*6.25)%	23.47	24.00	26.67
Extracto etereo %	1.70	1.74	1.93
cenizas %	9.56	9.77	10.86
Fibra cruda %	1.87	1.91	2.12
E.D. Kcal/kg. (aprox)	3,009.48	3,077.33	3,419.25
E.M: Kcal/kg .(aprox)	2,467.51	2,523.14	2,803.49
NaCl (%)	6.318		

GRUPO 2.

	BASE HUMEDA%	MATERIA SECA%	BASE SECA%
Materia seca%	90.63	90.00	100.00
humedad%	9.38	10.00	00.00
prot.Cruda(n*6.25)%	23.84	23.68	26.31
Extracto etereo %	1.44	1.43	1.59
cenizas %	9.70	9.63	10.70
Fibra cruda %	1.91	1.89	2.10
E.D. Kcal/kg. (aprox)	3,091.23	3,069.91	3,411.01
E.M: Kcal/kg .(aprox)	2,534.54	2,517.06	2,796.74
NaCl (%)	8.015		

GRUPO 3.

	BASE HUMEDA%	MATERIA SECA%	BASE SECA%
Materia seca%	89.64	90.00	100.00
humedad%	10.36	10.00	0.00
prot.Cruda(n*6.25)%	23.35	23.44	26.05
Extracto etereo %	1.28	1.28	1.43
cenizas %	15.62	15.68	17.43
Fibra cruda %	1.80	1.81	2.01
E.D. Kcal/kg. (aprox)	2,814.31	2,825.61	3,139.57
E.M: Kcal/kg .(aprox)	2,307.49	2,316.76	2,574.18
NaCl (%)	12.753		

GRUPO 4.

	BASE HUMEDA%	MATERIA SECA%	BASE SECA%
Materia seca%	90.16	90.00	100.00
humedad%	9.84	10.00	00.00
prot.Cruda(n*6.25)%	21.58	21.51	23.94
Extracto etereo %	1.30	1.30	1.44
cenizas %	22.29	22.25	24.72
Fibra cruda %	1.45	1.45	1.61
E.D. Kcal/kg. (aprox)	2,589.53	2,584.90	2,872.11
E.M: Kcal/kg .(aprox)	2,123.20	2,119.40	2,354.89
NaCl (%)	16.088		

GRUPO 5.

	BASE HUMEDA%	MATERIA SECA%	BASE SECA%
Materia seca%	91.14	90.00	100.00
humedad%	8.86	10.00	00.00
prot.Cruda(n*6.25)%	21.01	20.75	23.05
Extracto etereo %	0.87	0.86	0.96
cenizas %	6.51	6.43	7.14
Fibra cruda %	3.69	3.65	4.05
E.D. Kcal/kg. (aprox)	3,197.67	3,157.53	3,508.37
E.M: Kcal/kg .(aprox)	2,621.81	2,588.90	2,876.56
NaCl (%)	17.00		

2.- TECNICA DE TINCION COMBINADA: Hematoxilina-eosina, Pas-azul alciano pH 2.5.

- Desparafinar e hidratar hasta agua destilada.
- Teñir con azul alciano acuoso por 5 minutos.
- Lavar en agua corriente y hacer un cambio con agua destilada por 3 minutos.
- Cambiar a la solución de ácido peryódico durante 5 minutos.
- Lavar con un cambio de agua destilada y tratarse con el reactivo de Schiff durante 10 minutos
- Lavar en agua corriente de la llave durante 10 minutos.
- Deshidratar, depurar y montar en resina natural o sintética.

RESULTADOS.

MUCINAS ACIDAS	color azul
MUCINAS NEUTRAS	color magenta
MEZCLA DE MUCINAS	color púrpura.

IX.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- BALINSKI, B. 1983. Introducción a la Embriología. 5a. edic. Edit. Omega. Barcelona, España.
- 2.- ELISEREV, V. G., Afanasiev, Y. I. y Yurima, N. A. 1985. Histología. Edit. Mir. Moscú. URSS.
- 3.- HILDEBRAND, M. 1982. Anatomía y Embriología de los vertebrados. Edit. Limusa. México, D.F.
- 4.- ALVAREZ, J. 1988. Anatomía Comparada Básica. Edit. Trillas. México.
- 5.- TORREY, T. 1983. Morfogénesis de los vertebrados 3a. edic. Edit. Limusa. México.
- 6.- BANKS, J. W. 1986. Histología Veterinaria aplicada. Edit. El Manual Moderno. México.
- 7.- MONTAGNA, W. 1979. Anatomía Comparada. Edit. Omega. Barcelona, España.
- 8.- BECK, W. 1979. Fisiología molecular, celular y sistemática. Publicación Cultural. México.
- 9.- PIRLOT. 1976. Morfología Evolutiva de los cordados. Edit. Omega. Barcelona, España.
- 10.- HEIDEGGER, G. 1976. Atlas de Anatomía Humana. Edit. Salvat. Barcelona, España.
- 11.- FOX, J., BENNETT, C. y Loen, F. 1984. Laboratory Animal Medicine. Edit. American Colleg of Laboratory Animal Medicine. U.S.A.
- 12.- JUNQUEIRA, L. C. y Carneiro, J. 1981. Histología Básica. Edit. Salvat. España.
- 13.- LEESON, T., Leeson, R. y Paparo, A. 1988. Texto / Atlas de Histología. Edit. Interamericana. México.
- 14.- PHILIPPE, M. 1985. Fisiología Humana. Edit. Salvat. Barcelona España.
- 15.- VIGUERAS, RM., Hernández, G., Alvarez, G y Cravioto, MJ. 1992. Cambios cualitativos de la mucosa gástrica de la rata durante el primer año de vida. Acta Médica 18(111-112): 17-24.

- 16.-Fawcett, D.W. 1989. Tratado de Histología. Edit. Interamericana. México, D.F.
- 17.-COOK, H. 1976. Mucinas de tejidos humanos. Edit. Manual Moderno. México.
- 18.-GUYTON, A. 1988. Tratado de Fisiología Médica. 4a. edic. Edit. Interamericana. México.
- 19.-ROMER, A. 1983. Anatomía Comparada. 4a edic. Edit. Interamericana. México.
- 20.-GANONG, W. 1990. Fisiología Médica. 12a. edic. Edit. El Moderno, 1990.
- 21.-FRICK, H. 1981. Manual de Anatomía Humana. Edit. Omega. España.
- 22.-OWEN, D. 1986. Normal Histology of the stomach. Am J Pathol 10 (1): 48-61.
- 23.-WESLEY, S. 1966. Selected Histochemical and Histopathological Methods. 2a. Edic. Edit. Thomas Books. U.S.A.
- 24.-WHEATER, P. 1980. Histología Funcional. Edit. JIMS. España.
- 25.-KEVIN, I. 1971. Gastric Mucosal Barrier. Gastroenterol 61: 247-257.
- 26.-HINGSON, D; Ito, S. 1971. Effect of aspirin and related compounds of the fine structure of mouse gastric mucosa. Gastroenterol; 61:156-177.
- 27.-SVANES, K., Ito, S., Takeuchi, K., Silen, W. 1983. Restitution of the surface epithelium of the in vitro frog gastric mucosa after damage with hiperosmolar sodium chloride. Gastroenterol 82:1409-26.
- 28.-HOLLANDER, D; Tarnawski, A., Tarnawski, A., Stachura J. 1989. Morphologic changes in gastric mucosa of aging rats. Dig Dis Sci 34 (11):1692-1700.
- 29.-KELLY, D., Codech., Lechago, J. 1979. Physiological and Morphological characteristics of progressive disruption of the canine gastric mucosal barrier. 24(6):424-41.
- 30.-DAVENPORT, H; Warner, H. 1964. Functional Significance of Gastric Barrier to sodium. Gastroenterol 47:42-152.
- 31.-PIHAN, G. 1989. Protection of Gastric Mucosa against Hypertonic sodium chloride by 16,16 dimethyl prostaglandin E₂ or sodium thiosulfate in the rat. Dig Dis Sci 34 (12): 1865-1872.

- 32.-ROBERT, A; Nezamis, J. 1979. Cytoprotection by prostaglandins in rats. *Gastroenterol* 77:433-443.
- 33.-WILSON, D., Phillips, C. y Levine, R. 1971. Inhibition of gastric secretion in man by prostaglandin A₁. *Gastroenterol* 61: 201-206.
- 34.-HARVEY, A., Risch, H., Jain, M., Wonchoi, N y Fordor, G. 1985. Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. *Am J Epidem* 122 (6): 947-957.
- 35.-SATO, T. 1959. Studies of the causation of gastric cancer. *Bull Inst Public Healt* 8: 187-198.
- 36.-TATEMATSU, M., Takahashi, M., Fukushima, S y Hananouchi, M. 1975. Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancer induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine or 4- Nitroquinoline- 1 -oxide. *J Nat Can Inst* 55 (1):101-106.
- 37.-FORMAN, D. 1991. The etiology of gastric cancer. *Cancer Res.*:22-32.
- 38.-MARTIN, L. 1982. Evaluación del estado nutricional con respecto a los elementos minerales mayores. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*.32 (2).
- 39.-SANCHEZ, C. 1988. La sal y la salud. *Cuadernos de Nutrición* 11:3-9.
- 40.-El sodio. *Cuadernos de Nutrición*. 1988; 11: 33-34.
- 41.-BOURGES, H., Chàvez, A y Arroyo, P. 1970. Recomendaciones de nutrimentos para la población mexicana. Publicación L-II. división de nutrición. Instituto Nacional de Nutrición, México.
- 42.-KARE, M., Fregli, M y Bernard, R. 1980. Biological and Behavioral Aspects salt intake. Edit. Academic Press. U.S.A.
- 43.-SANCHEZ, C. 1988. La sal a través de la Historia. *Cuadernos de Nutrición* 11(4):33-39.
- 44.-TATEMATSU, M; Ozaki, K., Mutai, M., Shichino, Y., Furihata, C., Ito, N. 1990. Enhancing effects of various gastric carcinogens on development of pepsinogen altered pyloric gland in rats. *Carcinogenesis* 11: 1975-78.
- 45.-TAKAHASHI, M., Kokubo, T., Furukawa, F y Kurokawa, Y. 1983. Effects of high salt diet on rat gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-Nitro-N-nitrosoguanidine. *Gann No Rinsho* 74:28-34.

- 46.-KOMATSU, S; Fukao, A. 1990. Stomach cancer mortality and nutrition intake in northern Japan especially on relation to sodium chloride. Gann No Rinsho :275-284.
- 47.-Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación: Mortalidad 1988, SSA Subsecretaría de Coordinación. Octubre 1992.
- 48.-TAKAHASHI, M., Kokubo, T. 1984. Effects of sodium chloride, saccharin, phenobarbital and aspirin on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'Nitro-nitrosoguanadine. Gann 75:494-501.
- 49.-MURAKAMI, T. 1952. Studies on histogenesis of early gastric cancer. Acta Pathol Jpn 2:10-22.
- 50.-Estrada, E., Peralta, Z y Rivas, P. 1982. Manual de Técnicas de Laboratorio. Edit. AGT. México.
- 51.-TAKAHASHI, M. 1986. Enhancing effects of a high salt diet on gastrointestinal carcinogenesis. Gan No Rinsho 32(6):667-73.
- 52.-FREGLY, MJ., Greenleaf, JE., Rowland, NE. 1986. Effect of intraperitoneal and intragastric loading with water and isosmotic solutions of saline and glucose on water intake of dehydrated rats. Brain Res Bull 16(3):415-420.
- 53.- MATSUKARA, N., Kawachi, T., Sato, T. Sasajima, K and Sugimura, T. 1979. Promoting action of cotton oil on gastroduodenal carcinogenesis by N- methyl- N'- nitro-nitrosoguanadine in rats. J. Cancer Res Clin Oncol. 3:323-327.
- 54.-WINICK, M. 1976. Normal cellular growth of the brain. Malnutrition and brain development. Oxford, University Press, New York.
- 55.-PEREZ, T. 1959. Principios de patología. Prensa Médica Mexicana. México.