

Alteraciones histológicas hepáticas provocadas por la ingesta crónica de glutamato monosódico

Fabro, Ana Patricia; Contini, María del Carmen; Villafañe, Noelia; Benmelej, Adriana

Ana Patricia Fabro

anapfabro@hotmail.com

Universidad Nacional del Litoral, Argentina

María del Carmen Contini

Universidad Nacional del Litoral, Argentina

Noelia Villafañe

Universidad Nacional del Litoral, Argentina

Adriana Benmelej

Universidad Nacional del Litoral, Argentina

HepatoLogía

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 3, núm. 2, 2022

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 11 Enero 2022

Aprobación: 07 Marzo 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7744030007/>

DOI: <https://doi.org/10.52784/27112330.158>

EDIMECO



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: Introducción. El glutamato es un aminoácido que está implicado en numerosas reacciones relacionadas con el metabolismo hepático, por lo que la sobreactivación de los receptores de glutamato por acción de la ingesta de glutamato monosódico (GMS) proveniente de la dieta, podría llevar a daño del tejido hepático. Este estudio se realizó con el objetivo de evaluar los cambios histológicos producidos en el hígado de ratas sometidas a la administración crónica de GMS. **Metodología.** Se trabajó con dos lotes de animales, uno experimental y otro control, cada uno de ellos constituido por seis ratas machos cepa Wistar de cinco semanas de edad. Al grupo experimental se le administró diariamente 0,1 g de queso de bajas calorías que contenía GMS monohidrato de 99% de pureza (grado alimentario puro), diluido en 50 µL de agua desionizada (0,3 g/100 g de peso corporal). Al grupo control se le administró la misma cantidad de sodio que el que contenía el GMS del grupo tratado, pero bajo la forma de NaCl. Al concluir el tratamiento, las ratas pertenecientes a ambos grupos se pesaron y sacrificaron, y se les extrajo el hígado para el estudio histológico. Se obtuvieron cortes histológicos que fueron coloreados con hematoxilina-eosina, PAS y coloración con tricrómico de Masson. El análisis de los cortes histológicos se llevó a cabo por observación directa en microscopio óptico con objetivo de 40x. **Resultados.** Se observó en general, conservación y apariencia normal de las características histológicas de los acinos hepáticos en el grupo control, en tanto que el hígado de las ratas tratadas con GMS presentó diferentes grados de degeneración hidrópica, cantidades variables de cuerpos hialinos eosinófilos, infiltración inflamatoria de células mononucleares y necrosis focal, principalmente en la zona 1 del acino hepático. **Conclusión.** Los resultados encontrados permiten aportar evidencias en torno a las alteraciones histopatológicas que la ingesta crónica de GMS provoca sobre el tejido hepático. Se recomienda alertar a la población para reducir la ingesta de alimentos que poseen GMS como saborizante.

Palabras clave: hígado, hepatopatía, daño hepático, toxicidad, histopatología, glutamato de sodio.

Abstract: Introduction. Glutamate is an amino acid that is involved in numerous reactions related to liver metabolism, so the overactivation of glutamate receptors due to the ingestion of monosodium glutamate (MSG) from the diet could lead to liver tissue damage. The aim of this study was to evaluate the histological changes produced in the liver of rats subjected

to chronic administration of MSG. **Methodology.** Two sets of animals were used, an experimental and a control group, each consisting of six five-week-old Wistar male rats. The experimental group was administered 0.1 g of low-calorie cheese containing 99% purity MSG monohydrate (pure food grade) diluted in 50 μ L of deionized water (0.3 g/100 g of weight) daily. The control group was administered the same amount of sodium as that contained in the MSG of the treated group, but in the form of NaCl. At the end of the treatment, the rats belonging to both groups were weighed and sacrificed, and their liver was removed for histological analysis. Histological sections were obtained and stained with hematoxylin-eosin, PAS and Masson's trichrome. The analysis of the histological sections was carried out by direct observation with an optical microscope and a 40x objective. **Results.** In general, conservation and normal appearance of the histological characteristics of the liver acini were observed in the control group, while the liver of the rats treated with MSG presented different degrees of hydropic degeneration, variable amounts of eosinophilic hyaline bodies, inflammatory infiltration of mononuclear cells and focal necrosis, that affected mainly zone 1 of the liver acinus. **Conclusion.** The results allow us to provide evidence about the histopathological alterations that the chronic intake of MSG causes on the liver tissue. It is recommended to alert the population to reduce the intake of foods that have GMS for flavoring.

Keywords: liver, liver disease, liver injury, toxicity, histopathology, sodium glutamate.

INTRODUCCIÓN

El glutamato monosódico (GMS) es una sustancia empleada como saborizante en proporciones cada vez mayores a nivel mundial. Alrededor de los años 50 del siglo pasado se descubrió que el GMS impartía un sabor único a los alimentos (potenciando tanto el sabor dulce como el salado), al que se le denominó “umami” que significa “sabor delicioso” en japonés. A partir de estos descubrimientos se inició su utilización masiva en la industria alimentaria.

Pese a su alto uso como saborizante, son numerosos los estudios que hacen referencia a los efectos no deseados del GMS. Ejemplo de ello son los trabajos iniciados por Lucas y Newhouse en 1957 [1], quienes observaron que las inyecciones subcutáneas de GMS en ratones jóvenes causaban modificaciones en los tejidos periféricos. Más tarde se determinó que esas lesiones ocurrían también en el sistema nervioso central, particularmente en el hipotálamo.

A comienzos del siglo XXI se retoma nuevamente la preocupación por conocer los efectos no deseados de la ingesta de GMS, al ser publicado el trabajo de Ohguro y colaboradores en 2002 [2], quienes al administrar una dieta conteniendo GMS a animales de laboratorio durante seis meses, encontraron que los que consumieron GMS tenían alteraciones neuronales, en retina y en tejidos periféricos, a diferencia de los animales cuya dieta fue estándar. Actualmente se sabe que la ingesta de cantidades excesivas de GMS (proveniente del consumo masivo de alimentos que lo contienen como saborizante) está asociada a excitotoxicidad en el sistema nervioso central (SNC), debido a la presencia en su estructura de L-glutamato [3], el cual es un neurotransmisor excitatorio que ejerce un efecto acumulativo excitador en las neuronas postsinápticas.

Este aminoácido excitatorio y sus diferentes análogos pueden ser neurotóxicos, particularmente cuando se estimula excesivamente el mismo receptor, un fenómeno conocido como excitotoxicidad [4]. Esto crea el potencial para “motivar” a más neuronas y provocar daño neuronal [5]. Se conoce además que el GMS se une a diferentes subtipos de receptores glutaminérgicos, los cuales se denominan según sus agonistas específicos como AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y NMDA (N-metil-D-aspartato). Además de su acción a nivel del sistema nervioso central, están bien documentados sus efectos sobre la activación de diferentes enzimas, así como también su acción sobre receptores específicos en diversos tejidos periféricos [6-8]. Se ha demostrado la distribución de estos receptores mediante el uso de diferentes metodologías, tales como RT-PCR, PCR, transferencias *Northern*, *Western Blots*, inmunohistoquímica e hibridación *in situ*.

Entre las células, tejidos y órganos periféricos afectados, también están la médula adrenal, los nervios periféricos mielínicos y amielínicos, los huesos, la médula ósea, el músculo liso bronquial, el páncreas endocrino, los intestinos delgado y grueso, el esófago, el hígado, el corazón, las papilas gustativas, los queratinocitos, los pulmones, la hipófisis, la glándula pineal, los ganglios autónomos y sensoriales, la piel, los riñones, el bazo, los ovarios y los nervios colinérgicos vagos, entre otros. Además, se sabe que en los tejidos periféricos, el glutamato actúa principalmente activando receptores NMDA de tipo heterotetraméricos, que funcionan en las membranas celulares como canales de calcio. Estos canales se abren por la unión de la glicina y del L-glutamato, permitiendo el ingreso de calcio a la célula [9].

En el hígado, el glutamato es un aminoácido que está implicado en numerosas reacciones que participan en el metabolismo, por lo que la sobreactivación de los receptores de glutamato por acción de la ingesta de GMS proveniente de la dieta, podría llevar a alteraciones a nivel metabólico de diversos compuestos químicos, y a daño del tejido hepático. Por lo anteriormente señalado, nuestro grupo de investigación decidió estudiar los cambios histológicos producidos en hígado de ratas machos cepa Wistar sometidas a la administración crónica de GMS.

METODOLOGÍA

Con el fin de estudiar el daño potencial del GMS sobre el hígado y el sistema nervioso central, se trabajó con dos lotes de animales, uno experimental y otro control, cada uno de ellos constituido por seis ratas machos cepa Wistar de cinco semanas de edad. Los animales fueron alojados en condiciones de temperatura (22 °C a 24 °C) y humedad (45% a 50%) constantes, con un ciclo luz-oscuridad de 12 h, en jaulas metabólicas (para poder controlar la ingesta de alimentos y soluciones). Recibieron alimento estándar *ad libitum*, que contenía aproximadamente 33% de proteína, 5% de grasa, 56% de carbohidratos y 6% de fibra. Las ratas fueron distribuidas aleatoriamente en dos grupos:

Grupo experimental

Además del alimento estándar *ad libitum*, se les administró diariamente 0,1 g de queso de bajas calorías que contenía GMS monohidrato de 99% de pureza (grado alimentario puro) diluido en 50 μ L de agua desionizada (0,3 g/100 g de peso corporal). Esta dieta se brindó durante cinco días a la semana (de lunes a viernes), durante 12 semanas, para asegurar la ingesta voluntaria y rápida de la cantidad total de GMS. Las ratas tuvieron además acceso libre a una solución de GMS al 1% (g/dL) permanentemente durante el mismo período. Esta cantidad se eligió porque no afectaba la aceptabilidad de GMS en los roedores [10]. Este régimen daba lugar a una exposición de $0,425 \pm 0,010$ g/100 g de peso corporal de GMS al día. Los alimentos representan la vía más común de exposición al GMS, razón por la cual se eligió esta forma de administración oral.

Grupo control

Se le administró la misma cantidad de sodio que el que contenía el GMS del grupo tratado, pero bajo la forma de NaCl. Este grupo recibió el alimento estándar suplementado con NaCl en una dosis diaria de 0,1 g/100 g de peso corporal, que permitía la incorporación de sodio al administrarse también mezclado con queso de bajas calorías, además de una solución de NaCl al 0,35% (g/dL) con la misma frecuencia y tiempo que el grupo tratado.

Este protocolo experimental fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación Humana y Animal de la Facultad de Bioquímica de la Universidad del Litoral. Santa Fe, Argentina.

Al concluir el tratamiento, las ratas pertenecientes a ambos grupos (n=6, cada uno) se pesaron y sacrificaron mediante exanguinación bajo anestesia por inyección de pentobarbital sódico (50 mg/kg por vía intravenosa), tratando durante toda la experiencia de minimizar el sufrimiento animal. A cada uno de los animales se les extrajo el hígado para el posterior estudio histológico. Para ello se realizó el procesamiento de las muestras de hígado de los distintos animales del grupo tratado y del grupo control, mediante técnica histológica convencional. Posteriormente se obtuvieron los cortes histológicos de 5 µm de espesor, los que fueron coloreados con técnicas de hematoxilina-eosina, PAS (del inglés, *Periodic Acid Schiff*) y coloración tricrómica de Masson.

El análisis de los cortes histológicos se llevó a cabo por observación directa en microscopio óptico utilizando objetivo de 40x. Se tomaron 120 microfotografías provenientes de 10 campos de cada corte histológico de hígado observado, tanto para las muestras provenientes del grupo control, como para aquellas del grupo tratado en forma oral con GMS. La observación e interpretación de los cortes histológicos y de las microfotografías fueron realizadas por dos observadores expertos diferentes, mediante técnica de doble ciego. Para realizar la puntuación semicuantitativa se tuvieron en cuenta las observaciones de ambos expertos. En caso de no haber coincidencias, se procedió a analizar la muestra en forma conjunta, discutiendo colaborativamente los hallazgos encontrados para poder informar una puntuación definitiva. Mediante esta técnica se analizaron diversas características del tejido hepático, con el objetivo de observar posibles alteraciones producidas por efecto del GMS. Los cambios histológicos del hígado se evaluaron utilizando un sistema de puntuación semicuantitativa. Los aspectos a observar en las características histológicas de los hepatocitos fueron:

- Degeneración hidrópica (tumefacción) en diferentes grados: ausencia de vacuolas (grado 0); presencia de microvacuolas (grado 1); presencia de microvacuolas y vacuolas de tamaño medio (grado 2); y, presencia de micro, medio y macrovacuolas (grado 3).
- Hialinización: ausencia/presencia de cuerpos de Mallory.
- Inflamación: ausencia/presencia.
- Necrosis: ausencia/presencia.

Para evaluar los cambios provocados por el GMS, se elaboró una tabla en la que se le asignó un valor a cada tipo de lesión observada, según la gravedad de la misma, con el fin de lograr un score que semicuantificara el daño hepático provocado a cada animal (**tabla 1**). Este score se realizó analizando 100 campos de tejido hepático con aumento de 40x, en cada una de las tres zonas del acino hepático.

TABLA 1.
Criterios para la semicuantificación de las muestras.

Anomalías en los hepatocitos	Características	Porcentaje presente	Grado
Degeneración hidrópica (tumefacción)	Sin vacuolas	-	0
	Microvacuolar	-	1
	Micro+mediovacuolar	-	2
	Micro+medio+macrovacuolar	-	3
Hialinización	Ausente	-	0
	Presente	<3%	1
		4% a 10%	2
		>10%	3
Inflamación	Ausente	-	0
	Presente	1 x campo (20x)	1
		2 x campo	2
		3 o más x campo	3
Necrosis	-	<5%	0
		6% a 33%	1
		34% a 63%	2
		64% a 100%	3

ESTRUCTURA Y UNIDAD FUNCIONAL

de los hepatocitos

Para poder describir los hallazgos encontrados, es preciso hacer una breve referencia a la organización estructural del tejido hepático. La sistematización funcional del hígado está representada por el acino hepático que tiene forma romboidal, y es la unidad funcional más pequeña del parénquima hepático. El eje menor del acino está definido por las ramas terminales de la tríada portal que siguen el límite entre dos lobulillos clásicos. El eje mayor del acino es una línea trazada entre las dos venas centrales más cercanas al eje menor. Los hepatocitos en cada acino hepático se encuentran dispuestos en tres zonas elípticas concéntricas que rodean el eje menor (**figura 1**) [11]:

- **Zona 1:** es la más cercana al eje menor y a la irrigación proveniente de las ramas de la vena porta y de la arteria hepática. Esta zona corresponde a la periferia de los lobulillos clásicos.

- **Zona 2:** se encuentra entre las zonas 1 y 3 pero no presenta límites nítidos.
- **Zona 3:** es la más lejana al eje menor y la más cercana a la vena hepática terminal (vena central). Esta zona corresponde al centro del lobulillo clásico que rodea a la vena hepática terminal.

La división en zonas es importante para la descripción e interpretación de patrones de degeneración, regeneración y efectos tóxicos específicos del parénquima hepático. Como resultado del flujo sanguíneo sinusoidal, el gradiente de oxígeno, la actividad metabólica de los hepatocitos y la distribución de las enzimas hepáticas varían a lo largo de las tres zonas. La distribución de las lesiones hepáticas por isquemia y exposición a sustancias tóxicas puede explicarse mejor con el uso de esta interpretación en zonas [11,12].

Las células en la zona 1 son las primeras en recibir oxígeno, nutrientes y toxinas desde la sangre sinusoidal, y las primeras en mostrar cambios morfológicos después de la oclusión del conducto biliar (estasis biliar). Estas células también son las últimas en morir y las primeras en regenerarse, si la circulación se ve afectada. En cambio, las células en la zona 3 son las primeras en sufrir necrosis isquémica (necrosis centrolobulillar) en situaciones de perfusión reducida, y las primeras en acumular lípidos. Estas células son las últimas en responder a las sustancias tóxicas y a la estasis biliar. Entre las zonas 1 y 3 están las células de la zona 2, que presentan características morfológicas y funcionales, así como respuestas intermedias entre las de las células de las zonas 1 y 3; también se observan las variaciones normales de la actividad enzimática, la cantidad y las dimensiones de los orgánulos citoplasmáticos, y el tamaño de los depósitos celulares de glucógeno [12].

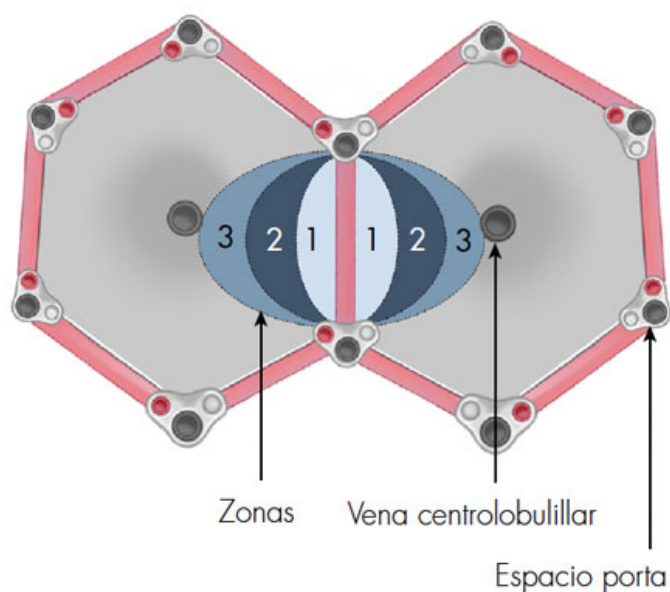


FIGURA 1.
Acino hepático (unidad funcional más pequeña del hígado).

RESULTADOS

Como resultado del estudio microscópico de la arquitectura histológica de las ratas del grupo control, se observó en general, conservación y apariencia normal de las características histológicas de los acinos hepáticos, con escaso grado de degeneración hidrópica en los seis animales, con un score total de 1 a 2 en el 50% y de 2 a 3 en el 50% (tablas 2 y 3), en tanto que los cortes histológicos correspondientes a las ratas tratadas con GMS en forma oral, presentaron diferentes grados de degeneración hidrópica, cantidades variables de cuerpos hialinos eosinófilos (cuerpos de Mallory), infiltración inflamatoria de células mononucleares y necrosis focal,

que dieron un score total de 4 a 5 en el 33%, y un score total de 5 a 6 en el 67% (tablas 2 y 3) (figuras 2 y 3). Estas lesiones afectaron sobre todo a la zona 1 del acino hepático.

TABLA 2.
Anomalías hepáticas y score total hallado en cada animal.

	Grado de degeneración hidrópica	Grado de hialinización	Grado de inflamación	Grado de necrosis	Score total
Control 1	1 (zona 1)	0	0	0	1
Control 2	1 (zona 1)	1 (zona 1)	0	0	2
Control 3	1 (zona 1)	0	1 (zona 1)	0	2
Control 4	1 (zona 1)	0	0	0	1
Control 5	1 (zona 1)	1 (zona 1)	0	0	2
Control 6	1 (zona 1)	0	1 (zona 1)	0	2
GMS oral 1	2 (zona 1)	1 (zona 2)	1 (zona 1)	1 (zona 1)	5
GMS oral 2	1 (zona 1)	1 (zona 1)	2 (zona 1)	1 (zona 1)	5
GMS oral 3	1 (zona 1)	2 (zona 1)	1 (zona 1)	1 (zona 1)	5
GMS oral 4	1 (zona 2)	0	2 (zona 1)	1 (zona 1)	4
GMS oral 5	1 (zona 1)	1 (zona 1)	2 (zona 1)	1 (zona 1)	5
GMS oral 6	1 (zona 1)	0	2 (zona 1)	2 (zona 1)	5

GMS: glutamato monosódico.

TABLA 3.
Score hallado en ambos grupos en el porcentaje de muestras de tejido examinado.

Grados	Grupo control (n=6)	Grupo experimental (n=6)
Degeneración hidrópica		
0 - 1	100%	83%
2 - 3	0%	17%
Hialinización		
0 - 1	100%	83%
2 - 3	0%	17%
Inflamación		
0 - 1	100%	33%
2 - 3	0%	67%
Necrosis		
0 - 1	100%	90%
2 - 3	0%	10%
Score total		
0 - 1	50%	0%
2 - 3	50%	0%
3 - 4	0%	0%
4 - 5	0%	33%
5 - 6	0%	67%

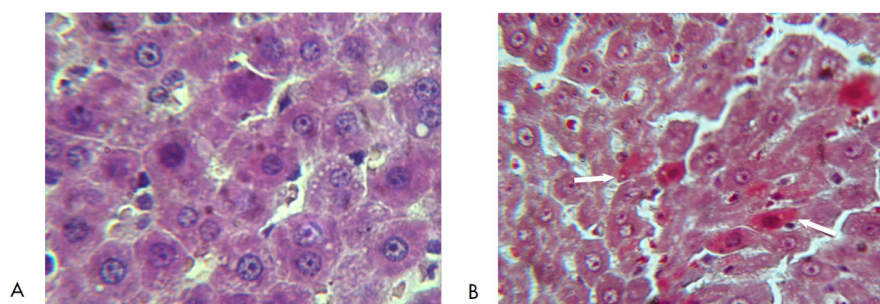


FIGURA 2.

(A) Degeneración hidrópica. Se observan diferentes grados de degeneración hidrópica microvacuolar y macrovacuolar de los hepatocitos. Las células están aumentadas de tamaño y el citoplasma adquiere un aspecto espumoso (60x). (B) Hialinización. Se observan células que han adquirido hialinización de su citoplasma y la presencia de cuerpos de Mallory (flechas blancas) (40x).

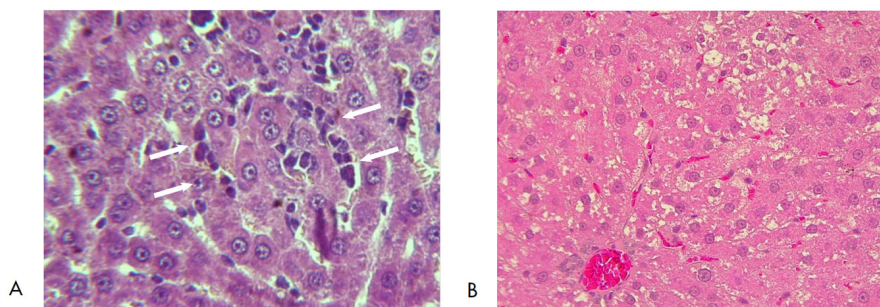


FIGURA 5.

(A) Infiltración. Se observa infiltración inflamatoria con predominio de células mononucleares entre los hepatocitos (flechas blancas) (40x). (B) Se observan diferentes grados de degeneración hidrópica microvacuolar y macrovacuolar de los hepatocitos, al igual que necrosis de las células (40x).

DISCUSIÓN

Observados y semicuantificados los distintos cortes histológicos al microscopio óptico, se apreció que las principales alteraciones se localizaron en la zona 1 (donde la rama de la arteria hepática y la rama de la vena porta vierten la sangre para formar los capilares sinusoidales), mientras que la zona 3 al estar alejada del nacimiento de los sinusoides fue la menos afectada por el GMS.

Las principales alteraciones encontradas en el grupo experimental fueron degeneración hidrópica (de grado 1 y 2), hialinización (de grado 1 y 2), inflamación (de grado 1 y 2) y necrosis (de grado 1 y 2).

Causas de la degeneración hidrópica

Se sabe que en los tejidos periféricos el glutamato actúa principalmente activando receptores NMDA de tipo heterotetraméricos, que funcionan en las membranas celulares como canales de calcio. Estos canales se abren por la unión de la glicina y del L-glutamato permitiendo el ingreso de calcio a la célula [12], el cual provoca un aumento del mismo dentro de las mitocondrias [13]. Esto inhibe la fosforilación oxidativa, aumentando así la glicólisis anaeróbica y con ello la acumulación de ácido láctico en el citoplasma, por lo que el pH desciende, lo que conduce a un mayor daño de las membranas y al aumento de la permeabilidad celular; la consecuencia de esto es la entrada de sodio y agua a la célula.

La persistencia de la causa de la degeneración hidrópica (en este caso la administración crónica de GMS) lleva a daños más graves en la célula [14,15], caracterizados por la aparición de vacuolas citoplasmáticas ópticamente vacías. Estas vacuolas pueden tener diversos tamaños (se forman primero microvacuolas, luego vacuolas medianas, y posteriormente, macrovacuolas) que corresponden a la acumulación de agua en las mitocondrias, en el retículo endoplásmico rugoso y también en el citoplasma. Estos hallazgos coinciden con los encontrados por diversos autores [16-19].

Causas de la hialinización

Si las causas de la tumefacción y degeneración hidrópica siguen persistiendo, pueden producirse daños irreversibles. Una mayor acumulación del ion calcio intramitocondrial en su matriz, primero en forma de fosfatos de calcio amorfos, y más adelante en forma de cristales de hidroxapatita, es índice de daño irreversible [20]. La mayor acidez celular lleva a la liberación y activación de enzimas lisosomales, con lo que se produce una degradación hidrolítica de diversas sustancias como ribonucleoproteínas, desoxirribonucleoproteínas,

lipógenos, etcétera, que al depositarse genera la hialinización del citoplasma, y por acumulación se forman los cuerpos de Mallory. Estos hallazgos coinciden con los encontrados por Waer y Edress en 2006, Eweka y colaboradores en 2008, y Othman y Bin Jumah en 2019 [21-23].

Causas de la inflamación

Las muestras estudiadas presentan focos claros de inflamación con predominio de células mononucleares. La abundancia de estas células es una respuesta del tejido inmune que migra por quimiotaxis hacia el sitio en el que se está produciendo un daño, en este caso el tejido hepático.

Estos hallazgos coinciden con los de Egbuonu y colaboradores en 2010 [24], quienes informaron que las ratas tratadas con GMS mostraron una infiltración moderada a severa de leucocitos mononucleares en el área portal hepática. Nakanishi y colaboradores en 2008 [25], también informaron sobre los focos de inflamación portal que estaban presentes con frecuencia en el parénquima hepático de ratas tratadas con GMS.

Causas de la necrosis

Las alteraciones morfológicas mitocondriales que siguen a la tumefacción turbia son, primero la cristólisis o desaparición de las crestas mitocondriales y luego la condriólisis o disolución de la mitocondria entera. Cuando la causa persiste y el daño celular es mayor, la lesión se hace entonces irreversible, caracterizándose por rupturas de membranas de diversos organelos celulares, incluyendo el retículo endoplásmico y las mitocondrias [26]. Se produce así una lisis parcial de la célula, lesión que se observa al microscopio óptico como un espacio vacío, conllevando posteriormente a la muerte celular y necrosis del tejido. Estos hallazgos también fueron encontrados por Ortiz y colaboradores en 2008 [27] y Belements y colaboradores en 2016 [28].

CONCLUSIÓN

Los resultados encontrados permiten aportar evidencias en torno a las alteraciones histopatológicas que la ingesta crónica de GMS provoca sobre el tejido hepático en ratas machos. Otros estudios en modelos murinos han mostrado efectos neurotóxicos, cardiovasculares, metabólicos y renales, entre otros. En humanos, los estudios que se han realizado son más limitados, pero parecen indicar que el GMS también puede tener un impacto fisiopatológico y tóxico [29,30]. Se recomienda alertar a la población para reducir la ingesta de alimentos que poseen GMS como saborizante.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó en el marco del proyecto “Efectos de la administración oral del glutamato monosódico (GMS) sobre sistema nervioso y tejidos periféricos”, bajo la dirección de la Dra. María del Carmen Contini, financiado por la Universidad Nacional del Litoral.

REFERENCIAS

1. Lucas DR, Newhouse JP. The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *AMA Arch Ophthalmol* 1957;58:193-201. <https://doi.org/10.1001/archophth.1957.00940010205006>.

2. Ohguro H, Katsushima H, Maruyama I, Maeda T, Yanagihashi S, Metoki T, et al. A high dietary intake of sodium glutamate as flavoring (ajinomoto) causes gross changes in retinal morphology and function. *Exp Eye Res* 2002;75:307-315.
3. Petrenko AB, Shimoji K. A possible role for glutamate receptor-mediated excitotoxicity in chronic pain. *J Anesth* 2001;15:39-48. <https://doi.org/10.1007/s005400170050>.
4. Imam R. Genotoxicity of monosodium glutamate: A review on its causes, consequences and prevention. *Indian J Pharm Educ Res* 2019;53:S510-517. <https://doi.org/10.5530/ijper.53.4s.145>.
5. Gill SS, Pulido OM. Glutamate receptors in peripheral tissues: current knowledge, future research, and implications for toxicology. *Toxicol Pathol* 2001;29:208-223. <https://doi.org/10.1080/019262301317052486>.
6. Contini MC, Fabro A, Millen N, Benmelej A, Mahieu S. Adverse effects in kidney function, antioxidant systems and histopathology in rats receiving monosodium glutamate diet. *Exp Toxicol Pathol* 2017;69:547-556. <https://doi.org/10.1016/j.ctp.2017.03.003>.
7. Albarracín SL, Baldeón ME, Sangronis E, Cucufate-Petruschina A, Reyes FGR. L-glutamato: un aminoácido clave para las funciones sensoriales y metabólicas. *Arch Latinoam Nutr* 2016;66:101-112.
8. Wang Z, Zhang J, Wu P, Luo S, Li J, Wang Q, et al. Effects of oral monosodium glutamate administration on serum metabolomics of suckling piglets. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2020;104:269-279. <https://doi.org/10.1111/jpn.13212>.
9. Dingledine R, Conn PJ. Peripheral glutamate receptors: molecular biology and role in taste sensation. *J Nutr* 2000;130:S1039-1042. <https://doi.org/10.1093/jn/130.4.1039S>.
10. Kondoh T, Mori M, Ono T, Torii K. Mechanisms of umami taste preference and aversion in rats. *J Nutr* 2000;130:S966-970. <https://doi.org/10.1093/jn/130.4.966S>.
11. Pendyal A, Gelow JM. Cardiohepatic interactions: Implications for management in advanced heart failure. *Heart Fail Clin* 2016;12:349-361. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2016.03.011>.
12. Brenner G, Stevens C. *Farmacología básica*. 5th ed. Barcelona: Elsevier España; 2019. p. 576. ISBN: 9788491134244.
13. Izzo V, Bravo-San Pedro JM, Sica V, Kroemer G, Galluzzi L. Mitochondrial permeability transition: New findings and persisting uncertainties. *Trends Cell Biol* 2016;26:655-667. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.04.006>.
14. Coelho CFF, França LM, Nascimento JR, Dos Santos AM, Azevedo-Santos APS, Nascimento FRF, et al. Early onset and progression of non-alcoholic fatty liver disease in young monosodium l-glutamate-induced obese mice. *J Dev Orig Health Dis* 2019;10:188-195. <https://doi.org/10.1017/s2040174418000284>.
15. Olowofolahan A, Adeosun O, Afolabi O, Olorunsogo O. Effect of methanol extract of *Mangifera indica* on mitochondrial membrane permeability transition pore in normal rat liver and monosodium glutamate-induced liver and uterine damage. *J Complement Altern Med Res* 2018;5:1-14. <https://doi.org/10.9734/JOCAMR/2018/40587>.
16. Al-Mosaibih MA. Effects of monosodium glutamate and acrylamide on the liver tissue of adult wistar rats. *Life Sci J* 2013;10:35-42.
17. Contini MC, Millen N, Mahieu S. Antropometría, metabolismo y estado oxidativo en ratas hembras con obesidad inducida por glutamato monosódico oral. *FABICIB* 2012;16:48-60. <https://doi.org/10.14409/fabicib.v16i1.897>.
18. Elshafey M, Eladl MA, El-Sherbiny M, Atef H, El Morsi DA. Hepatotoxicity of monoglutamate sodium: Oxidative stress and histopathological study. *FASEB J* 2017;31:lb31. https://doi.org/10.1096/fasebj.31.1_supplement.lb31.
19. Ishaque MRM, Abbasi P, Talpur M, Ahmed T, Hussain A, Arsalan M. Hepatic changes in liver of albino rats induced by monosodium glutamate and hepatoprotective role of ginkgo biloba. *Am J Pharm Sci* 2018;5:12029-11235.
20. Olowofolahan AO, Adeosun OA, Olorunsogo OO. Monosodium glutamate induces cytotoxicity in rat liver via mitochondrial permeability transition pore opening. *Cell Biochem Biophys* 2020;78:429-437. <https://doi.org/10.1007/s12013-020-00944-z>.

21. Waer HF, Edress S. The effect of monosodium glutamate (MSG) on rat liver and the ameliorating effect of “guanidino ethane sulfonic acid (GES)” (histological, histochemical and electron microscopy studies). *Egypt J Hosp Med* 2006;24:524-538.
22. Eweka A, Igbigbi P, Ucheya R. Histochemical studies of the effects of monosodium glutamate on the liver of adult wistar rats. *Ann Med Health Sci Res* 2011;1:21-29.
23. Othman S, Bin-Jumah M. Histomorphological changes in mono-sodium glutamate induced hepato-renal toxicity in mice. *Int J Pharmacol* 2019;15:449-456. <https://doi.org/10.3923/ijp.2019.449.456>.
24. Egbuonu E, Ezeanyika LUS, Ejikeme PM, Obidoa O. Histomorphologic alterations in the liver of male Wistar rats treated with l-arginine glutamate and monosodium glutamate. *Res J Environ Toxicol* 2010;4:205-213.
25. Nakanishi Y, Tsuneyama K, Fujimoto M, Salunga TL, Nomoto K, An JL, et al. Monosodium glutamate (MSG): a villain and promoter of liver inflammation and dysplasia. *J Autoimmun* 2008;30:42-50. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2007.11.016>.
26. Olowofolahan A, Aina O, Hassan E, Olorunsogo O. Ameliorative potentials of methanol extract and chloroform fraction of *drymaria cordata* on MSG-induced uterine hyperplasia in female wistar rats. *European J Med Plants* 2017;20:1-9. <https://doi.org/10.9734/EJMP/2017/36335>.
27. Ortiz GG, Bitzer-Quintero OK, Zárate CB, Rodríguez-Reynoso S, Larios-Arceo F, Velázquez-Brizuela IE, et al. Monosodium glutamate-induced damage in liver and kidney: a morphological and biochemical approach. *Biomed Pharmacother* 2006;60:86-91. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2005.07.012>.
28. Belemets N, Kobyljak N, Tsyryuk O, Kuryk O, Falalyeyeva T. Histopathological analysis of liver tissue in monosodium glutamate-induced obese rats. *Res J Pharm Biol Chem Sci* 2016;7:1823-1828.
29. Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. Worldwide flavor enhancer monosodium glutamate combined with high lipid diet provokes metabolic alterations and systemic anomalies: An overview. *Toxicol rep* 2021;8:938-961. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.04.009>.
30. Kazmi Z, Fatima I, Perveen S, Malik SS. Monosodium glutamate: Review on clinical reports. *Int J Food Prop* 2017;20:1807-1815. <https://doi.org/10.1080/10942912.2017.1295260>.