

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA
FACULTAD VETERINARIA
GRADO EN CIENCIA Y TECNOLOGIA DE ALIMENTOS**

**¿EXISTE INFORMACIÓN SUFICIENTE PARA DETERMINAR LA TOXICIDAD
DE LA “ESTEVIA” Y SUS COMPUESTOS EDULCORANTES?**

Memoria del Trabajo de Fin de Grado (TFG) presentado como requisito para optar al
Título de Grado en Ciencia y Tecnología de alimentos

**Autor: Betty Chacón
Tutora: Eva Castells**

Barcelona, 31 de mayo de 2014

INTRODUCCIÓN

Todo ser humano necesita buena alimentación para desarrollarse psíquica, física y fisiológicamente con calidad de vida, logrando mayor productividad laboral y contribuyendo así a la mejora de la convivencia en la sociedad.

En las últimas dos décadas científicos han trabajado en la búsqueda de edulcorantes no nutritivos, sustitutivos del sabor “dulce”, capitalizando la debilidad humana por el consumo de azúcares que está provocando graves problemas a la salud. Actualmente, como parte de las ideas del cuidado de la figura, el culto al cuerpo y los actuales estereotipos de belleza, se está estimulando la buena alimentación, y muchas veces esta se ha relacionado con el consumo de productos edulcorantes de origen natural.

El excesivo consumo de azúcares y el aumento del sedentarismo, a nivel mundial, han sido señalados como la posible causa de diversas enfermedades como: presión arterial alta, cardiovasculares, obesidad mórbida y diabetes, a cualquier edad. Los consumidores buscan un edulcorante con sabor aceptable que no tenga efectos negativos en su salud y una solución alternativa parece ser la *Estevia rebaudiana* y su componente dulce (glicósido de Esteviol), tiene varias ventajas: puede utilizarse en hoja, refinado, como edulcorante no contiene calorías, posee un retrogusto o amargor leve y tiene larga durabilidad.

Según varios autores, la *Estevia rebaudiana* (Bertoni), es un arbusto perenne aproximadamente 90 cm de alto, de la familia de los girasoles las Asteraceae, nativa de Paraguay y Brasil, reproducción asexual por fecundación cruzada (alógama), especie vegetal de foto-período corto y su producción depende de la cantidad de luz/día que reciba. También es conocida como " la hierba dulce de Paraguay ". El esteviósido, es el principal componente dulce de sus hojas.

La *Estevia* estudiada por primera vez por Pedro Jaime Esteve (1500- 1556), en cuyo honor este género de plantas se denominó “stevia”, planta ya era usada en la época precolombina por los guaraníes y una de sus especies es la *Estevia rebaudiana*, conocida como “hierba dulce” y usada como edulcorante para infusiones y el mate. Su identificación fue por Moisés de Santiago Bertoni en 1887 quién descubrió sus propiedades edulcorantes. En 1905, se registró como *Stevia rebaudiana* Bertoni en los libros internacionales.

En 1959, plantan *Estevia* en el Jardín Botánico de Río de Janeiro, se llevan otras especies a Sao Paulo y allí comienzan los estudios de los diversos laboratorios de Brasil y del mundo. En 1966, se comienza en Paraguay la venta de "Kaa- Hee" en hojas; su principal componente dulce, está contenido en mayor porcentaje en las hojas, compuesto edulcorante, esteviósido. Por esta época, se intensifica la investigación de la *Estevia* en países de todo el mundo. Comienza el gran avance en Japón, se estudian todos los principios activos, comprueban la inocuidad y la industria japonesa inicia el procesamiento en masa que continúa favorablemente hasta la actualidad.

En Estados Unidos, Japón, Brasil, Argentina, Colombia, China, India, Australia y Tailandia, entre otros países, se utiliza masivamente esta planta con gran éxito y sin ninguna contraindicación.

La planta de *Estevia*, sus extractos y esteviósido se han utilizado durante años como edulcorante en América del Sur, Asia, Japón, China y diferentes países de la Unión Europea. Desde 1995, en Estados Unidos, se utiliza como suplemento dietético. En el 2000, la Comisión Europea se negó aceptarla como nuevo alimento motivado a la falta de informes científicos y las discrepancias entre estudios con respecto a posibles efectos toxicológicos del esteviósido y especialmente su aglicona steviol. (Kinghorn, 2002).

La especie *Estevia rebaudiana* Bertoni, sus extractos, glicósido de Esteviol, son 300 veces más dulces que el azúcar y no contienen calorías. Razón para ser captada la atención en la demanda de alimentos alternativos bajos en calorías y alternativa de poco azúcar en los alimentos.

Según varios autores la *Estevia* ha demostrado resultados prometedores en investigaciones médicas porque no tiene ningún efecto en el azúcar en sangre, tiene propiedades hipoglucémicas, mejora la tolerancia a la glucosa razón por la que resulta un edulcorante natural atractivo para el uso de pacientes diabéticos y los que se encuentran bajo dietas con control de hidratos de carbono y obesidad; tiene efecto vasodilatador, diurético y cardiotónico (regula la presión arterial y los latidos del corazón); por otros estudios, se deduce que también es una planta antiácida, antibacteriana bucal, digestiva -mejoradora del metabolismo y tiene efectos beneficiosos en la absorción de la grasa.

La actividad farmacológica o la actividad biológica es una expresión que describe los efectos benéficos o adversos de una droga sobre la materia viva. Cuando la droga es una mezcla química compleja, esta actividad es ejercida por los principios activos de la sustancia o farmacóforos pero puede ser modificado por los otros constituyentes.

Debido a que se considera que la *Estevia* tiene actividad biológica, el punto focal de este estudio es determinar si ¿existe información suficiente para determinar la toxicidad de la “*Estevia*” y sus compuestos edulcorantes?.

Hasta ahora no se han determinado efectos tóxicos de la sustancias componentes de la *Estevia* y, sus hojas son las que tienen el poder edulcorante y se pueden consumir frescas, secas, en infusión, trituradas o como ingrediente dentro de la comida y no hay información de toxicidad inherente de la sustancia edulcorante e incluso nada específico sobre la dosis, es decir, la cantidad por unidad de masa y el tiempo para su consumo. En el año 2006, los datos de investigación recopilados en la evaluación de seguridad publicados por la OMS no encontraron efectos adversos de los glicósidos de esteviol. No hay prueba concluyente de riesgos potenciales de la *Estevia* en la salud humana.

La principal clase de actividad biológica es la toxicidad de la sustancia. La actividad es generalmente dependiente de la dosis y no es común que tenga efectos en un rango de benéficos a adversos para una sustancia cuando va de bajas a altas dosis. La actividad depende críticamente en el cumplimiento de los criterios de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME).

METODOLOGIA

La investigación consistió en un estudio documental, con el propósito de ampliar y profundizar el conocimiento de su naturaleza, apoyándose en trabajos previos, información y datos divulgados por medios impresos, audiovisuales y/o electrónicos.

Se basó en una búsqueda en revistas científicas e igualmente por internet de artículos relacionados con el objeto de estudio a través de una revisión bibliográfica y la recolección de datos bibliográficos para su cuantificación se realizó de la página web especializada “PubMed” utilizando como frase de búsqueda las siguientes palabras: “*Stevia* OR steviol”. Para la fecha 4 de mayo surgió un resultado de 408 artículos para la investigación.

La población, según Ballestrini (1997), debe guardar relación con los objetivos de la investigación e indica que “son todos sujetos u objetos de ser estudiados, por cuanto necesariamente los elementos de la población no tiene que estar referidos únicamente a individuos o seres humanos”.

Se procedió a realizar un documento enumerando los artículos y colocando su título, referencia bibliográfica y su resumen. Este documento fue la base para clasificarlos en diferentes categorías según el tipo de investigación realizada de la siguiente manera: 1) Químicos (Q), estudios relacionados con la extracción, purificación, separación, cuantificación, identificación de compuestos entre otros procedimientos químicos de tratamiento de la Estevia y sus compuestos edulcorantes; 2) Beneficios (B), estudios orientados a destacar las propiedades beneficiosas del consumo, uso de la Estevia o de sus componentes edulcorantes en la salud humana; 3) Toxicológicos (T), estudios que investigan la toxicidad a diferentes niveles o tipos de estudios de toxicidad de la Estevia y sus compuestos edulcorantes; 4) Botánico/fisiológico (BF), engloba los estudios sobre investigaciones orientadas a un mejor desarrollo de la planta, diferentes formas de cultivo, fisiología de la planta y 5) Otros (O), engloba todos aquellos estudios que no pertenecen a las categorías anteriores orientados a ser divulgativos sobre qué es la Estevia, uso en fármacos como cubiertas, uso en alimentos como aditivos entre otras.

Después se elaboró una tabla con Excel colocando como datos: año de publicación, clasificación por tipo de estudio y título del artículo. Posteriormente, se catalogó de acuerdo a las categorías y se cuantificó el número de artículos por año desde el año 1965 al 2014. Cuantificación de estudios por categorías en el periodo de tiempo del año 1965 al 2014 con los datos obtenidos anexando el total de estudios por año y por categoría.

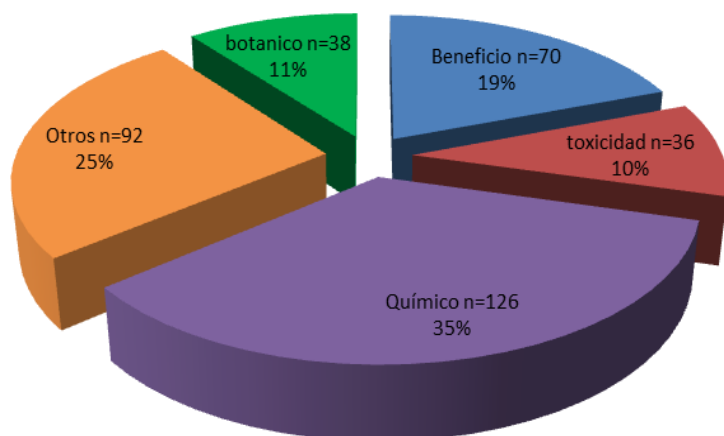
Se realizaron las gráficas de comparación porcentual y cuantitativa del número de estudios publicados en la página Web “PubMed” sobre la Estevia y sus compuestos edulcorantes desde el año 1964 hasta la actualidad (50 años) clasificados en categorías.

Además se realizó una tabla informativa de los artículos catalogados como Toxicológicos, citotóxico, mutagénico, toxicocinético, entre otros; en qué se aplicó y si tuvo resultado positivo o negativo de toxicidad.

De los resultados obtenidos se llega de forma precisa y contundente a través del análisis de las tablas y gráficas a las conclusiones pertinentes de toda la revisión documental realizada.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Mediante la tabla 1 y la gráfica 1 se muestra la cuantificación y el valor porcentual de los resultados obtenidos de la recolección de los datos bibliográficos y la investigación documental de los diversos medios relacionados con el objeto de estudio.



Gráfica 1. Representación porcentual de los estudios publicados en la Web PubMed sobre la Estevia y sus compuestos edulcorantes durante 50 años clasificados por categorías: beneficios, toxicológicos, químicos, botánico/fisiológico y otros.

Los estudios químicos, representan el porcentaje más alto con un 35% es decir, 126; mostrándose mayor interés por la extracción, purificación, separación, cuantificación, identificación de compuestos entre otros procedimientos químicos de tratamiento de la Estevia y sus compuestos edulcorantes. Posiblemente, motivados por el creciente comercio mundial de los sustitutos del azúcar y la creencia de que el consumo de productos naturales es saludables.

Los estudios de O, representan el 25%, es decir, 92 orientados a ser divulgativos sobre qué es la Estevia, uso en fármacos como cubiertas, uso en alimentos como aditivos y sus propiedades medicinales. Los B, un 19%, es decir, 70 estudios orientados hacia las propiedades beneficiosas al consumir Estevia o sus componentes edulcorantes.

Los estudios Botánico/fisiológico representan el 11%, es decir, 38 estudios sobre investigaciones mejorar el desarrollo, formas de cultivo y fisiología de la Estevia.

De los 362 artículos publicados en la página Web PubMed sobre toxicidad de la Estevia y sus compuestos edulcorantes en los últimos 50 años, sólo se investigaron 36, lo que representa un 10%. Posiblemente, no le han dado importancia al siempre oír y observar que la Estevia produce beneficios y recupera la salud.

En la Tabla 1, se observa que en los años: 1967, desde 1969 a 1974 y en 1979, no se realizó ningún tipo de estudio sobre la Estevia o sus componentes edulcorantes. También hubo un comportamiento de aumento y descenso desde 1982 hasta 1998 donde se inicia un ascenso hasta el 2013 con la excepción de los años 2007, 2010 y el 2014.

Se observó que los años 2002, 2008, 2009 y 2013 son los únicos donde se realizan estudios de todas las categorías expresadas. El resto de años sólo se realizaron 2 ó 3 tipos de estudio por año sobre la Estevia y sus componentes edulcorantes.

El primer estudio sobre beneficios se realizó en 1980, luego otros de 1994 a 1996, 1998, para el año 2001. Puede observarse un aumento en el número de estudios realizados por año hasta la actualidad.

Los estudios toxicológicos se inician en 1985, continuaron intermitentemente en los años 1986, 1989, 1992, comenzaron continuos hasta 2009 con una media de 2 estudios por año, excepto el año 2000 y 2005. Los últimos registrados son del 2013.

Los estudios químicos fueron los primeros en realizarse en el año 1965, 1976. A partir del año 1983 comenzaron a ser anuales hasta la actualidad a excepción de 7 años repartidos en ese tiempo de 31 años.

Los estudios Botánicos/Fisiológicos son los que presentan la mayor distribución entre el periodo de estudio de 50 años. Se destaca que para el año 2013 se realizaron 11 estudios de este tipo, lo cual se diferencia notablemente del comportamiento del resto de años que se había realizado un máximo de 2 estudios por año.

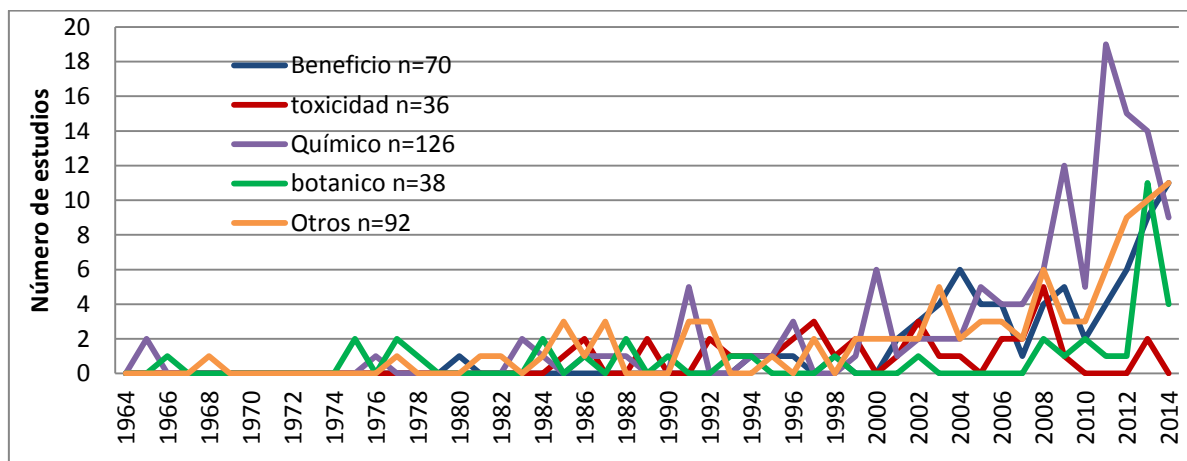
Los estudios catalogados como otros tienen una tendencia errática hasta el año 1999 donde se estabilizan con tendencia de aumento hasta la actualidad.

Año	B	T	Q	BF	O	total por año	Año	B	T	Q	BF	O	total por año
1965	0	0	2	0	0	2	1990	0	0	0	1	0	1
1966	0	0	0	1	0	1	1991	0	0	5	0	3	8
1967	0	0	0	0	0	0	1992	0	2	0	0	3	5
1968	0	0	0	0	1	1	1993	0	1	0	1	0	2
1969	0	0	0	0	0	0	1994	1	1	1	1	0	4
1970	0	0	0	0	0	0	1995	1	1	1	0	1	4
1971	0	0	0	0	0	0	1996	1	2	3	0	0	6
1972	0	0	0	0	0	0	1997	0	3	0	0	2	5
1973	0	0	0	0	0	0	1998	1	1	0	1	0	3
1974	0	0	0	0	0	0	1999	0	2	1	0	2	5
1975	0	0	0	2	0	2	2000	0	0	6	0	2	8
1976	0	0	1	0	0	1	2001	2	1	1	0	2	6
1977	0	0	0	2	1	3	2002	3	3	2	1	2	11
1978	0	0	0	1	0	1	2003	4	1	2	0	5	12
1979	0	0	0	0	0	0	2004	6	1	2	0	2	11
1980	1	0	0	0	0	1	2005	4	0	5	0	3	12
1981	0	0	0	0	1	1	2006	4	2	4	0	3	13
1982	0	0	0	0	1	1	2007	1	2	4	0	2	9
1983	0	0	2	0	0	2	2008	4	5	6	2	6	23
1984	0	0	1	2	1	4	2009	5	1	12	1	3	22
1985	0	1	0	0	3	4	2010	2	0	5	2	3	12
1986	0	2	1	1	1	5	2011	4	0	19	1	6	30
1987	0	0	1	0	3	4	2012	6	0	15	1	9	31
1988	0	0	1	2	0	3	2013	9	2	14	11	10	46
1989	0	2	0	0	0	2	2014	11	0	9	4	11	35

B=70, T=36, Q=126, BF=38, O=92, n=362

En la Gráfica 2. Se observa la tendencia del conjunto de estudios en el tiempo, cabe destacar inicio para el año 1965. En general para el año de 1985 se realizan estudios de todas las categorías realizadas con una media de 3 por año con ciertos picos en los estudios químicos alcanzando 5 y 6 estudios por año pero nuevamente regresando a la media.

Hacia el año de 2002 tienden a aumentar el número de estudios realizados por años nombrando de forma descendente los estudios catalogados como químicos, otros, beneficiosos y botánicos/fisiológicos. Los estudios sobre toxicología son los únicos con tendencia a reducirse hacia la actualidad.



Gráfica 2. Representación de la cuantificación del número de estudios publicados en la página Web PubMed sobre la Estevia y sus compuestos edulcorantes en el periodo de tiempo de 1964 hasta la actualidad (50 años) clasificados en las categorías: beneficios, toxicológicos, químicos, botánico/fisiológico y otros.

En la tabla 2. La categoría denominada Toxicológicos, siendo el principal objetivo de estudio, se clasificó por tipo de estudios para indagar mejor que tipo de información se aportó con dichas publicaciones. Para esto se determinó en qué se aplica el estudio y el efecto que provocaba y si a su vez se podía considerar tóxico o no tóxico según la investigación realizada.

Se observó que el tipo de estudio toxicológico más realizado fue del tipo toxicocinético: 15 artículos de los 36 clasificados. En general, se realizaron las pruebas tipo in vivo- in vitro en animales, ratas principalmente, sobre funciones renales-uritarias de excreción y absorción seguido de los estudios de la función de absorción-metabolismo-excreción de glúcidos. De estas pruebas sólo se realizó una en personas.

El siguiente tipo de estudio más común fue del tipo Mutagénico, con un total de 7 artículos. Todos estos se realizaron in vitro, con cepas de *Salmonella typhimurium*. En estos estudios se observó contradicción entre los resultados obtenidos ya que la mutación del esteviol en *Salmonella typhimurium* con activación metabólica en el caso de la referencia 14 y 32 fue negativa pero en las referencias 16 y 12 fue positiva, de manera que siendo estudios similares llegaron a conclusiones diferentes y contradictorias.

Los estudios sobre genotoxicidad también mostraron resultados contradictorios. Los tres se realizaron en forma in vitro de los cuales dos fueron realizados con ensayo cometa la referencia 26 da resultado positivo y la referencia 32 negativa en la toxicidad. El tercer ensayo también tiene un resultado positivo de toxicidad.

Del tipo de estudio toxicológico embriología/reproducción se cuantificaron 3, donde el artículo de referencia 39 contradice los otros 2 de número de referencia 31 y 8. Se contradice el hecho que la sustancia puede producir efectos tóxicos en los embriones y en el embarazo, los otros artículos que indicaban que no había efecto tóxico en la reproducción ni en los embriones. Aunque los tres estudios se realizaron con especies diferentes de animales, los hámsteres y ratones pertenecen a la misma familia.

En los dos estudios del tipo citotóxico se determinó que la Estevia y sus componentes eran tóxicos para las células cancerígenas, ambos se realizaron de forma in vitro. Nuevamente se consiguen contradicciones en los resultados de los estudios, en este caso en los de toxicidad crónica, donde uno da positivo en toxicidad y el otro no. (Referencia 27 y 20).

En los dos artículos de toxicidad subcrónica se encontró una respuesta negativa de toxicidad realizada in vivo en ratas. (Referencia 11 y 5).

Se cuantificó sólo un estudio carcinogénico con una respuesta toxicológica negativa (Referencia 6).

Por último el tipo de estudio de toxicidad aguda, publicado sólo uno en el año 1997 dio una respuesta positiva en toxicidad donde la posible causa de la muerte inducida por esteviol podría ser debido a la insuficiencia renal aguda. Es importante considerar este resultado debido a que en los estudios de toxicocinética realizados sobre la función renal, la excreción de electrolito resultó positiva en toxicidad (Referencias 21, 22 y 23). Por lo tanto, siendo una fuente potencial de toxicidad indirecta que puede llevar a la muerte en casos extremos.

Tabla 2. Clasificación de los estudios toxicológicos encontrados en el periodo de tiempo de 1964 al 2014											
Año	TIPO DE ESTUDIO	Aplicado en	EFEECTO	T	Ref.	Año	TIPO DE ESTUDIO	Aplicado en	EFEECTO	T	Ref.
1985	toxicocinética	in vivo	inhibición de la fosforilación oxidativa, actividad ATPasa actividad NADH oxidasa, actividad succinato-oxidasa, succinato deshidrogenasa y L	si	10	2001	toxicocinética	in vitro.	inhibitorio de steviol en el transporte transepitelial de p-aminohipurato	si	3
1986	Mutagénico	in vitro-bacterias	mediada por el ácido 13 - hidroxil - ENT - kaurenoico (esteviol) y varios derivados y evaluación del potencial estructuralmente relacionadas para inducir la glutatión S - transferasa en ratones	si	28	2002	genotoxicidad	in vitro - in vivo	Daño del ADN en múltiples órganos de ratón (ensayo cometa)	no	31
1986	toxicocinética	personas	tolerancia a la glucosa	si	4	2002	Mutagénico	in vitro m.o.	mutación del esteviol en Salmonella typhimurium TM677	si	33
1989	Mutagénico	in vitro m.o.	mutación steviol en Salmonella typhimurium TM677 con y sin activación metabólica	no	14	2002	toxicidad subcrónica	animales-ratas-3meses	inspección visula, estudios hematológicos	no	11
1989	toxicidad cronica	in vivo-ratas-60 dias	efectos parámetros endocrinos	no	26	2003	embriotoxicidad	embriones de pollo	exposición prenatal al esteviósido y esteviol	no	8
1992	carcinogénico	in vivo	Recuentos de S. sobrinus y caries de acuerdo a la técnica de Keves	no	6	2004	Citotóxico	celulas cancerigenas y	células pulmonares embrionarias humanas	si	13
1992	Toxicocinética	ratas hipertensas	función renal	si	22	2006	toxicidad en reproduccion	ratas hembra-60 días	alteraciones en la reproducción, número de corpus lútea , fetos implantados y muertos	no	30
1993	Mutagénico	in vitro m.o. /celulas humanas	mutagenicidad en cepas de Salmonella typhimurium TA98 y TA100 y efectos cromosómicas en linfocitos humanos cultivados	no	32	2006	Toxicocinética	animales-oral-15días	inhibición de la gluconeogénesis hepática -glucemia y la gluconeogénesis	no	7
1994	toxicocinética	animal-oral-ratas	niveles de glucógeno hepático en ayuno	si	9	2007	genotoxicidad	celulas eucariotas	daño inducido en ADN utilizando la electroforesis en gel de una sola célula (ensayo cometa)	si	25
1995	toxicocinética	in vitro	absorción intestinal de la glucosa	si	35	2007	Mutagénico	in vitro-cepa TA98	anti-mutagénica de los extractos metanólicos obtenidos a partir de hojas, raíces y flores	si	2
1996	genotoxicidad	in vitro - in vivo	mutagenicidad en bacterias, celulas de mamíferos	si	15	2008	Toxicidad subcrónico	in vivo-ratas-30 días	histopatología y hepaticos	no	5
1996	Mutagénico	in vitro m.o.	mutación del Esteviol en el gen de la guanina fosforribosiltransferasa (gpt) de Salmonella typhimurium TM677 con activación metabólica (S9 mix)	si	16	2008	Toxicocinética	animales-oral-pollos	absorción, distribución, metabolismo, excreción de los compuestos, parámetros sanguíneos y enzima de crecimiento	si	1
1997	Mutagénico	in vitro m.o.	mutación del esteviol en Salmonella typhimurium TM677 con activación metabólica	si	12	2008	Toxicocinética	animales	absorción, distribución, metabolismo, excreción de los compuestos	no	29
1997	toxicidad aguda	animales-hamster	morte y causa	si	34	2008	Toxicocinética	consumo crónico humanos	homeostasis de la glucosa / presión arterial en personas con diabetes mellitus tipo 2 .	no	17
1997	toxicocinética	in vivo -ratas-15días	función renal	si	21	2008	Toxicocinética	in vivo - ratas	comportamiento, hepatología, peso	no	24
1998	Toxicocinética/e mbriotoxicidad	hamster embarazadas/embriones	desarrollo embrionario y el embarazo	si	38	2009	Toxicocinética	animales-oral-ratas	excreción renal de esteviol	si	18
1999	Toxicidad crónica	animales machos-ratas-60días	peso final de los testículos , vesícula seminal y cola del epidídimo	si	19	2013	Citotóxico	in vitro -Células de leucemia de pulmón, estómago y manas	morte celular apoptótica en las células HL60	si	36
1999	Toxicocinética	ratas machos	renal de agua , Na + y K + excreción	si	20	2013	Toxicocinética	in vitro - animales	metabolismo in vitro de matrices de fluidos simulados gastrointestinales, microsomas de hígado de rata y rata contenido fecal	no	23

Tabla 2. Representación del tipo de estudio catalogado como toxicológicos publicados en la página Web PubMed sobre la Estevia y sus compuestos edulcorantes desde el año 1964 hasta la actualidad (50 años), su aplicación, efecto y posible toxicidad.

CONCLUSIONES

Después de analizar la información recolectada se concluye que el material obtenido a través de los diversos medios escritos, electrónicos, página Web PubMed sobre la toxicidad de la Estevia y sus componentes edulcorantes es deficiente y poco común.

Los estudios de toxicidad sólo representan el 10% (36 artículos) de 362 artículos publicados en la página Web PubMed. En el periodo de 50 años examinado, algunos años no se realizó ningún estudio sobre el tema. Posiblemente, no se le ha dado la importancia necesaria, ya que la divulgación del tema va orientada hacia la divulgación de sus beneficios y propiedades naturales.

Algunos de los estudios publicados, siendo ensayos similares en metodología y aplicación, presentaron resultados contradictorios en la toxicidad. Se considera que hace falta más investigación para poder determinar si la Estevia o sus componentes edulcorantes son compuestos potencialmente tóxicos y a qué nivel de exposición se generarían efectos perjudiciales para la salud humana.

Cabe destacar que en el único estudio realizado de toxicidad aguda se encontró un efecto mortal por generación de problemas renales, por lo cual se podría considerar potencialmente tóxico y perjudicial para la salud y se requiere de más investigación sobre el caso. Además este potencial problema se reafirma con los resultados de los estudios toxicocinética realizados sobre la función renal, la excreción de electrolito que dan positivos en toxicidad (Referencias 21, 22 y 23 de la tabla 2).

Varios de los estudios consultados afirman que la Estevia es una planta antiácida, antibacteriana bucal, antidiabética, cardiotónica, digestiva, diurética, edulcorante, hipoglucemiante, hipotensora, mejoradora del metabolismo y vasodilatadora. Tiene efectos beneficiosos en la absorción de la grasa y la presión arterial.

Se concluyó que los estudios de mayor interés sobre la Estevia y sus componentes edulcorantes son los relacionados con la extracción, purificación, separación, cuantificación, identificación de compuestos entre otros procedimientos químicos. Posiblemente esto se deba al creciente comercio mundial de los sustitutos de los azúcares, con aplicaciones tanto en la industria alimentaria y farmacéutica, y el aumento en la comercialización y consumo de productos naturales, siendo la Estevia la combinación de ambos, un producto natural no calórico. Además las creencias culturales milenarias de su consumo unido a las divulgaciones de propiedades curativas y saludables, en algunos casos no comprobadas, también contribuyen a desviar las investigaciones.

El bum del comercio hacia los químicos y su procesos de extracción delimitan la importancia sobre su toxicidad, solapándose entre los beneficios y actividad curativas que se creen como verídicas en la sociedad rodeado de la creencia “que lo natural es mejor y más sano” apoyados por la publicidad y la tendencia mundial del culto al cuerpo y la eliminación del consumo de azúcares refinados como el causante de muchos problemas de salud.

Se recomienda que se realicen más estudios toxicológicos para comprobar los verdaderos efectos en la salud humana, ya sean beneficiosos o tóxicos de la Estevia y sus compuestos activos.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos de Revistas:

1. Atteh JO, Onagbesan OM, Decuypere E, Geuns JM. (2008). **Evaluation of supplementary stevia leaves and stevioside in broiler diets: effects on feed intake, nutrient metabolism, blood parameters and growth performance.** J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). 92(6):640-9.
2. Cariño-Cortés R, Hernández-Ceruelos A, González-Avila M, (2007). **Antimutagenicity of Stevia pilosa and Stevia eupatoria evaluated with the Ames test.** Toxicol In Vitro. 21(4):691-7.
3. Chatsudthipong V, Jutabha P. (2001). **Effect of steviol on para-aminohippurate transport by isolated perfused rabbit renal proximal tubule.** J Pharmacol Exp Ther. 298(3):1120-7.
4. Curi R, Alvarez M, Bazotte RB, (1986). **Effect of Stevia rebaudiana on glucose tolerance in normal adult humans.** Med Biol Res. 19(6):771-4.
5. Curry LL, Roberts A. (2008). **Subchronic toxicity of rebaudioside A.** Food Chem Toxicol. 46 Suppl 7:S11-20.
6. Das S, Das AK, Punwani IC, Kinghorn AD. (1992). **Evaluation of the cariogenic potential of the intense natural sweeteners stevioside and rebaudioside A.** Caries Res. 26(5):363-6.
7. Ferreira EB, da Costa MA, do Prado WA, (2006). **Comparative effects of Stevia rebaudiana leaves and stevioside on glycaemia and hepatic gluconeogenesis.** Planta Med. 72(8):691-6.
8. Geuns JM, Bruggeman V, Buyse JG. J. (2003). **Effect of stevioside and steviol on the developing broiler embryos.** Agric Food Chem. Aug 13;51(17):5162-7.
9. Hübler MO, Bracht A, Kelmer-Bracht AM. (1994). **Influence of stevioside on hepatic glycogen levels in fasted rats.** Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 84(1):111-8.
10. Kelmer Bracht A, Alvarez M, Bracht A. (1985). **Effects of Stevia rebaudiana natural products on rat liver mitochondria.** Biochem Pharmacol. 15;34(6):873-82.
11. Keyler DE, Lee DY, Overstreet DH, Boucher TA. (2002). **Toxicity study of an antidipsotropic Chinese herbal mixture in rats: NPI-028.** Altern Complement Med. 8(2):175-83.
12. Klongpanichpak S, Toskulkao C, Glinsukon T. (1997). **Lack of mutagenicity of stevioside and steviol in Salmonella typhimurium TA 98 and TA 100.** J Med Assoc Thai. 80 Suppl 1:S121-8.
13. Lin LH, Lee LW, Lin PY. (2004). **Study on the stevioside analogues of steviolbioside, steviol, and isosteviol 19-alkyl amide dimers: synthesis and cytotoxic and antibacterial activity.** Chem Pharm Bull (Tokyo). 52(9):1117-22.

14. Matsui M, Nohmi T, Mizusawa H, (1989). **Mutagenicity of steviol: an analytical approach using the Southern blotting system.** Eisei Shikenjo Hokoku. (107):83-7. Japanese.
15. Matsui M, Matsui K, Kawasaki Y, Noguchi T, Kitagawa Y, Sawada M, Nohmi T. (1996). **Evaluation of the genotoxicity of stevioside and steviol using six in vitro and one in vivo mutagenicity assays.** Mutagenesis. 11(6):573-9.
16. Matsui M, Sofuni T, Nohmi T. (1996). **Regionally-targeted mutagenesis by metabolically-activated steviol: DNA sequence analysis of steviol-induced mutants of guanine phosphoribosyltransferase (gpt) gene of Salmonella typhimurium TM677.** Mutagenesis. 11(6):565-72.
17. Maki KC, Curry LL, Reeves MS, McKenney JM, Schwartz SL, Boileau AC. (2008) **Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus.** Food Chem Toxicol. 46 Suppl 7:S47-53.
18. Melis MS, Rocha ST, Augusto A (2009). **Steviol effect, a glycoside of Stevia rebaudiana, on glucose clearances in rats.** . Braz J Biol. 69(2):371-4.
19. Melis MS. J (1999) **Effects of chronic administration of Stevia rebaudiana on fertility in rats.** Ethnopharmacol. 1;67(2):157-61.
20. Melis MS. (1999). **Effect of crude extract of Stevia rebaudiana on renal water and electrolytes excretion.** Phytomedicine. 6(4):247-50.
21. Melis MS. (1997). **Effects of Steviol on renal function and mean arterial pressure in rats.** Phytomedicine. 3(4):349-52.
22. Melis MS. (1992). **Stevioside effect on renal function of normal and hypertensive rats.** J Ethnopharmacol. 36(3):213-7.
23. Nikiforov AI, Rihner MO, Thomas JA. (2013) **Metabolism and toxicity studies supporting the safety of rebaudioside D.** Int J Toxicol. 32(4):261-73.
24. Nikiforov AI, Eapen AK (2008). **A 90-day oral (dietary) toxicity study of rebaudioside A in Sprague-Dawley rats.** Int J Toxicol. 27(1):65-80.
25. Nunes AP, Ferreira-Machado SC, Caldeira-de-Araújo A. (2007). **Analysis of genotoxic potentiality of stevioside by comet assay.** Food Chem Toxicol. 45(4):662-6.
26. Oliveira-Filho RM, Minetti CA, Valle LB. (1989). **Chronic administration of aqueous extract of Stevia rebaudiana (Bert.) Bertoni in rats: endocrine effects.** Gen Pharmacol. 20(2):187-91.
27. Pawar RS, Krynitsky AJ, Rader JI.(2013).**Sweeteners from plants--with emphasis on Stevia rebaudiana (Bertoni) and Siraitia grosvenorii (Swingle).** Anal Bioanal Chem. 405(13):4397-407.
28. Pezzuto JM, Nanayakkara NP, Compadre CM, Kinghorn AD. (1986). **Characterization of bacterial mutagenicity mediated by 13-hydroxy-ent-kaurenoic acid (steviol) and several structurally-related derivatives and evaluation of potential to induce glutathione S-transferase in mice.** Mutat Res. 169(3):93-103.

29. Roberts A, Renwick AG. (2008). **Comparative toxicokinetics and metabolism of rebaudioside A, stevioside, and steviol in rats.** Food Chem Toxicol. 46 Suppl 7:S31-9.

30. Saenphet K, Aritajat S, Manosroi J. (2006). Safety evaluation of aqueous extracts from *Aegle marmelos* and *Stevia rebaudiana* on reproduction of female rats. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 37 Suppl 3:203-5.

31. Sekihashi K, Saitoh H, Sasaki Y. J. (2002). **Genotoxicity studies of stevia extract and steviol by the comet assay.** Toxicol Sci. 27 Suppl 1:1-8. Japanese.

32. Suttajit M, Vinitketkaumnue U, Buddhasukh D. (1993). **Mutagenicity and human chromosomal effect of stevioside, a sweetener from *Stevia rebaudiana* Bertoni.** Environ Health Perspect. 101 Suppl 3:53-6.

33. Terai T, Yamaguchi Y, Hayashi T. (2002). **Mutagenicity of steviol and its oxidative derivatives in *Salmonella typhimurium* TM677.** Chem Pharm Bull (Tokyo).50(7):1007-10.

34. Toskulkao C, Temcharoen P, Glinsukon T. (1997). **Acute toxicity of stevioside, a natural sweetener, and its metabolite, steviol, in several animal species.** Drug Chem Toxicol. 20(1-2):31-44.

35. Toskulkao C, Sutheerawatananon M, Wanichanon C. (1995). **Effects of stevioside and steviol on intestinal glucose absorption in hamsters.** J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 41(1):105-13.

36. Ukiya M, Sawada S, Kikuchi T, Kushi Y, Akihisa T. (2013). **Cytotoxic and apoptosis-inducing activities of steviol and isosteviol derivatives against human cancer cell lines.** Chem Biodivers, 10(2):177-88.

37. Villagran J., Alba; Huayamave B., Maluk S.; Omar. (2009). **Stevia: Producción Y Procesamiento De Un Endulzante Alternativo.** Facultad de Economía y Negocios de la Escuela Superior Politécnica del Litoral. Ecuador.

38. Wasuntarawat C, Toskulkao C, Mungkornkarn P. (1998). **Developmental toxicity of steviol, a metabolite of stevioside, in the hamster.** Drug Chem Toxicol. 21(2):207-22.

Páginas Web:

Anónimo. 28 de marzo de 2014. Wikipedia, enciclopedia libre. Disponible en: <http://ca.wikipedia.org/wiki/Estèvia>

Anónimo. European Stevia Association eustas. Disponible en : <http://www.eustas.org/index.php?Itemid=24>

Libros:

Ballestrini, M. (1997) **Procedimientos Técnicos de Investigación Documental.** Caracas. Editorial Panapo.