



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**EFFECTO DE LA INGESTA DE EDULCORANTES EN EL
PALADAR DE RATAS CEPA WISTAR.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

STEPHANIE ALEJANDRA RAMÍREZ GALLEGOS

TUTOR: DR. JAVIER PORTILLA ROBERTSON

MÉXICO, D.F.

2009



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 esta 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.

Agradecimientos.

Primero agradezco a Dios por permitirme estar viva y dejarme disfrutar cada día de mi vida, que me ha permitido tener una vida feliz y plena.

Agradezco a mis padres Francisco y Susana por darme todo lo que esta en sus manos e inclusive lo que no estaba a su alcance, por ser los seres mas perfectos los amo, gracias por darme la vida, quererme y aceptarme así como soy, por todo su apoyo y tiempo invertido en mi y en mis hermanos los amo muchísimo y mil gracias, son los mejores padres en todo el mundo los adoro.

Agradezco a mis hermanos Héctor Gaby y Lalo por siempre apoyarme y ayudarme, por comprenderme y algunas veces aguantarme gracias hermanitos los amo.

Dedico este trabajo a mi abuelo Manuel Ramírez Cabrera (qpd) porque siempre ha estado junto a mi, y me guió en cada paso. Agradezco a mi familia en general a mis abuelitas Gloria y Yolanda, a mis tíos Vi y Reyna, Martín y Karina, Manuel y Leticia, a mi Madrinita Martha y a mi Padrinito Pepe por todo el apoyo dado y sobre todo por todo el cariño y amor. A mi tía Betty, y tío Pedro, a mi tío Israel, a mis tios Dulce y Rodolfo, y a todos mis primos, muchas gracias por creer en mí y ayudarme, apoyarme. Lo quiero muchísimo.

Gracias a Leopoldo Morales Uberetagoyna por ser mi compañero en toda la carrera apoyarme e impulsarme cuando creía que ya no podía, gracias polo por todos los bonitos momentos juntos Te amo muchísimo corazón coco, eres lo mejor que me ha pasado. Gracias a la familia Morales Uberetagoyna por ser tan amables conmigo y siempre ver por el bien de los dos, muchas gracias los quiero mucho.

Agradezco a mis amigos Any, Jess, Vero, Normis, Araceli, Rosario. por siempre estar conmigo, creer y compartir problemas y anécdotas las quiero muchísimo.

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de mejorar tanto profesional como a nivel personal. A la Facultad de Odontología. A todos los profesores, mil gracias por compartirnos todos los conocimientos.

Agradezco a mi grupo base el grupo más desastroso pero más unido de todos el 10 muchachos gracias por su amistad.

Agradezco a toda la Clínica Periférica Azcapotzalco porque en ella, conocí a grandes personas, las cuales tanto doctores como alumnos, me han enseñado cosas muy importantes y fundamentales. A los Doctores como Dra. Lupita, Dr. Carlos, Dra. Hilse, Dra. Vero, Dra. Eli, Dra. Isaura, Dra. Marisol y el Dr. Gabriel gracias por todo. A los muchachos de la generación 2008-2009 y César. Gracias por su amistad son los mejores los quiero mucho.

Agradezco al Dr. Javier Portilla Robertson por haberme enseñado y guiado por más de un año, gracias por su comprensión y esfuerzo, me ha enseñado el verdadero significado de humildad, gracias por haber inculcado en mí el deseo sobre el aprendizaje constante y gracias por haber compartido conmigo sus conocimientos. De todo corazón gracias y que Dios siempre este con usted y con su familia. Agradezco al equipo de trabajo del Dr. Portilla, Juan Carlos, Gaby y Francisco por todas sus amabilidades y por su amistad.

Agradezco a la Dra. Santa Ponce Bravo por guiarme en este trabajo y anteriormente, por ser una persona tan comprensiva y aguantadora, gracias doctora por que me ha enseñado ser trabajadora y siempre con una sonrisa, mil gracias de todo corazón y que Dios siempre se encuentre con

usted y con su familia. También agradezco a todo su equipo de trabajo, Gaby, Jess, Dr. Luis y Valery, por sus amabilidades.

Agradezco al apoyo otorgado por el DEPeI, y el laboratorio de Patología Bucal.

También un agradecimiento final a la Facultad de Química por permitirnos la realización de este estudio, gracias a la Dra. María del Carmen Durán Domínguez de Bazúa, y a todo su equipo el Profesor Rolando García, a la Profesora Lucía Macías y a los estudiantes tesistas de Química por todas sus amabilidades y compartir su valioso material de investigación.

ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN.	7
2. MARCO TEÓRICO.	9
2.1 Azúcar de Caña.	9
2.2 Edulcorantes.	10
2.3 Clasificación.	10
2.4 Nutritivos o Naturales.	10
2.5 Sacarosa.	12
2.6 Fructuosa	13
2.7 Edulcorantes no nutritivos o Artificiales.	15
2.8 Acesulfame de Potasio.	16
2.9 Aspartame	17
2.10 Sacarina	20
2.11 Sucralosa.	21
2.12 Legislación.	23
2.13 Ingesta Diaria Aceptable.	24
2.14 Edulcorantes en México.	25
Cuadro 1.	26
Cuadro 2	28
2.15 Paladar.	29
2.16 Histología del paladar.	29
2.17 Histología del paladar duro.	29
2.18 Histología del paladar blando.	30
2.19 Botones gustativos.	31
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	32
4. JUSTIFICACIÓN:	33
5. HIPÓTESIS:	34

6.OBJETIVOS:	35
6.1 Generales y Específicos.	35
7. METODOLOGÍA.	36
7.1Material.	36
7.2 Método.	39
8. TIPO DE ESTUDIO.	40
9. RECURSOS.	40
10. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	41
11. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	41
12. PLAN DE ANÁLISIS.	41
13. RESULTADOS.	42
13.1 Resultados del Epitelio y Submucosa.	46
13.2 Resultados de Botones Gustativos.	51
13.3 Resultados de Glándulas Salivales Menores.	56
14. DISCUSIÓN.	61
15. CONCLUSIONES.	64
16. BIBLIOGRAFÍA.	66
17. ANEXOS.	69

1. INTRODUCCIÓN.

Actualmente el uso de azúcar en los hábitos alimenticios ha ido a la baja, esto a consecuencia del aumento de la obesidad en la población mexicana, así como de enfermedades sistémicas relacionadas, como la diabetes mellitus. A pesar de esto, el ser humano presenta una preferencia al sabor dulce, esto se ha explicado con relación a la leche materna, por ese motivo la industria alimentaria se ha enfocada al desarrollo de sustancias químicas, que no afecten la salud ni se vea afectado el sabor de los alimentos.

Un aditivo alimentario es una sustancia que se le agrega a la comida para realzar sabores, a este grupo pertenecen los edulcorantes. Los cuales se dividen en sintéticos o no calóricos y naturales o calóricos.

Entre los sintéticos encontramos el Aspartame, al cual no se le han demostrado alteraciones en la salud, pero no puede ser consumido por personas con fenilcetonuria, sin embargo este se encuentra aprobado en 80 países incluyendo México, el Acesulfame, es una sustancia que no se metaboliza, por lo tanto, no se ha reportado ningún daño a la salud. La Sacarina, se ha demostrado que en ratas puede provocar daño renal así como mutagénesis, teratogénesis y lesiones oculares, pero aun no se ha comprobado algún daño en humanos. La Sucralosa, ha estado en polémica (cáncer en vejiga), sin embargo no se ha demostrado que su consumo pueda afectar la salud humana.

A pesar de los estudios experimentales ya realizados y los cuales han demostrado que el consumo de estas sustancias no representan riesgos a la salud, es importante que se siga experimentando, comprobando y reportado nuevos datos sobre dichas sustancias y muchas más. También debemos considerar los riesgos de su consumo a un nivel muy importante como es en

cavidad oral, ya que, es el primer contacto que se tiene con los alimentos, y específicamente el paladar oral, el cual es un componente importante en la degustación y en el proceso de la digestión.

Recientemente un grupo de la Facultad de Química UNAM liderado por la Dra. Carmen Durán Bazúa, se ha dedicado a la investigación sobre estas sustancias, considerando que hay controversias en los reportes cuanto a la seguridad de los edulcorantes, el trabajo presente se realizó con 40 ratas cepa Wistar consumiendo diferentes edulcorantes naturales y artificiales, al haber transcurridos 103 días de su consumo, los animales se sacrificaron, para poder observar las posibles alteraciones en el paladar.

Este trabajo pertenece a una línea de experimental llamado **“Impacto de los edulcorante naturales y artificiales en un modelo animal en el desarrollo de la obesidad y sus implicaciones metabólica”** realizado a cargo de la Dra. María del Carmen Durán Domínguez de Bazúa, de la Facultad de Química. Dicha línea experimental tendrá una duración de 9 meses.

2. MARCO TEÓRICO.

Desde sus orígenes el hombre ha buscado el sabor dulce y lo ha encontrado usando la miel, caña de azúcar, remolacha entre otros. Algunos científicos afirman que para cumplir dicho deseo, el hombre buscó nuevos alimentos con estas características gustativas y otros opinan que es un gusto que proviene de la época de la lactancia, ya que la leche materna tiene un sabor dulce, por la lactosa¹.

Prueba de ello es que, se localizó una pintura rupestre de 30,000 años atrás en Valencia, España. En ella se observa a un hombre rodeado por abejas en el momento en que saca la miel del panal, por ese hallazgo se da por hecho que el hombre posee conocimientos sobre las propiedades de este alimento, un alimento saludable por sus propiedades nutricionales, como medicinales y que fue fundamental para aquellas civilizaciones, ya que además de alimentarse con ella también lo convirtieron en materia de exportación, pero al descubrimiento del azúcar de caña, vino en declive.

2.1 Azúcar de Caña¹

Tiene sus orígenes en Nueva Guinea, de ahí se extendió a todo el mundo, llevada a través de las guerras, exploraciones e invasiones a otros territorios, esto ha tenido gran relevancia en la historia del hombre por que hoy en día se considera un producto indispensables en la dieta del ser humano.

El azúcar se utilizó principalmente en las islas del sur del Pacífico hace aproximadamente 10,000 años AC., en la época cristiana se conoció el azúcar en forma sólida. Discorides la llamo *saccharon* y la describió como una sustancia quebradiza que se rompía entre los dientes.

Últimamente se le ha relacionadas con problemas de salud, por ello los países industrializados se han dado a la tarea de desarrollar nuevos aditivos alimentarios, como son los edulcorantes artificiales¹.

2.2 Edulcorantes.

Los edulcorantes son sustancias, sustitutos de azúcar natural, también nombrados como aditivos alimentarios, que duplican el sabor dulce del azúcar. La palabra edulcorante proviene de la palabra latina *dulcor*, que significa dulzor².

Para que un edulcorante pueda ser utilizado y comercializado es necesario que presente características muy importantes como ser inocuo, que su sabor dulce sea percibido rápidamente y su efecto dure poco tiempo sin dejar un sabor amargo después de su uso, así como también debe de presentar resistencia a las condiciones del procesamiento del alimento en el que será utilizado.

2.3 Clasificación.

Se divide en 2 grandes categorías: **nutritivos o naturales y no nutritivos o artificiales.**

2.4 Nutritivos o naturales.

Los edulcorantes nutritivos son los que se obtienen a partir de sustancias naturales y proveen energía o calorías en igual o mayor cantidad que el azúcar, este grupo comprende edulcorantes como: por ejemplo el jarabe de fructosa, la glucosa y los provenientes del maíz.

También podemos encontrar en esta categoría los alcoholes polihidricos conocidos como polioles, en este grupo se encuentran el sorbitol, xilitol, o el jarabe de glucosa hidrogenada².

El edulcorante más utilizado es el azúcar, se divide en dos: **azúcar crudo** se produce solamente de azúcar de caña y el **azúcar blanco** que se produce de azúcar de caña y de azúcar de remolacha.

Se sabe que el azúcar refinada es dañina, debido a que el procedimiento de refinamiento convierte un nutriente en antinutriente³, que consiste en separar los componentes nutricionales pudiendo llegar a perderse algunos componentes complementarios necesarios para metabolizar el alimento, así el organismo se descompensa al proporcionar algunos de estos nutrientes.

Los **edulcorantes** más utilizados después del azúcar natural son: **la fructuosa y la sacarosa**, que son productos más refinados.

Son sustancias “Generally Recognised as Safe”. (**GRAS** generalmente reconocida como sustancia saludable, por sus siglas en inglés) esta clasificación fue dada por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA). Son los principales edulcorantes nutritivos provenientes del azúcar que se encuentran naturalmente en los alimentos, también pueden agregarse como edulcorantes de maíz en jarabes⁴.

2.5 Sacarosa.

El azúcar que usualmente se utiliza es la sacarosa este es un disacárido, formada por una molécula de fructuosa y una de glucosa (Fig. 1). Es un disacárido que proviene del procesamiento de la caña de azúcar. Debido a que este es el azúcar común, se ha tomado como comparativo en cuanto a la dulzura de cualquier edulcorante, es decir la sacarosa provee el 100 %, este será el valor estándar a comparar.⁵

Provee 4 Kcal. /gr., y se emplea en la elaboración de diversos productos como en confiterías y alimentos procesados.²

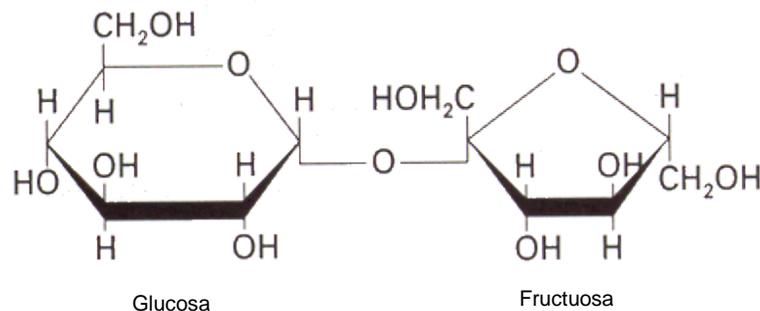


Fig. 1 Estructura química sacarosa

Algunas de sus características son: alta solubilidad, económico y con alto grado de pureza, proporciona energía.

Pero a pesar de sus ventajas surgió la idea entre los consumidores que la sacarosa es la principal responsable de la obesidad, sin argumento válido, pero la desventaja mas importante de esta sustancia es su cariogenicidad⁴.

2.6 Fructuosa.

La fructuosa es un azúcar simple con fórmula química

($C_6 H_{12} O_6$; Fig. 2) similar a la glucosa y que se reduce fácilmente a sorbitol. Sus productos principales del metabolismo son la glucosa, glucógeno, lactato y piruvato. Se absorbe en el duodeno y yeyuno. La concentración sanguínea de fructuosa en ayuno es de $\leq 1\text{mg/dL}$.

Incrementado el consumo de 18 a 100 gr. de este azúcar a 4.5 a 13 mg/dL. alcanzando un pico a 30 – 60 minutos.

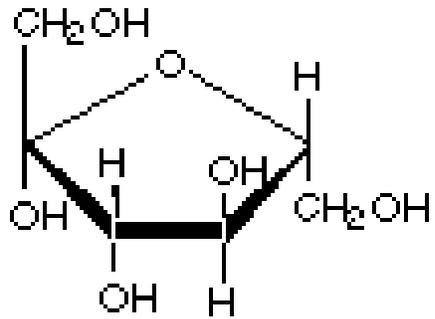


Fig. 2 Estructura química de la Fructuosa.

Es un componente de la sacarosa que se encuentra en la frutas, se agrega a los alimentos y bebidas así también a los jarabes como por ejemplo el jarabe de fructuosa alta. Ha sustituido a la sacarosa por su alto poder endulzante y por realzar el color de ciertos alimentos, también por su estabilidad en el producto y su costo de producción bajo⁶.

Provee 4 Kcal. /gr., una de sus principales características es que su poder endulzante es de 173 a comparación de la sacarosa. La glucosa tiene un poder de 74 comparado con la sacarosa.

Es funcional por sus propiedades sensoriales, físicas, microbianas y químicas es la más usada en los alimentos.

Se puede encontrar de forma natural en frutas y miel, y en productos industrializados, los podemos encontrar en bebidas carbonatadas, cereales, hamburguesas, salsa de tomate, mole, mermeladas, jugos y frutas en almíbar.

Efectos adversos al consumo son la presencia de diarrea, cólicos y flatulencias⁶.

Algunos nombres comerciales son Fructofin, Levulosa (HFCS GLOBE).

Pruebas en humanos han comprobado que en ayuno el 66% de la fructuosa es convertida en glucosa, el 2% se libera como lactato y el 8% se forma glucógeno. Así mismo se comprobó que menos de la mitad es metabolizada en el hígado, el 20% se transporta hacia el riñón y una menor fracción se encuentra en tejido adiposo y músculo esquelético. La fructuosa tiene un índice glucémico bajo, este azúcar no se metaboliza dependiendo de la insulina⁶.

En 1976 se realizó la recomendación del uso de fructuosa en el tratamiento y control de pacientes con diabetes mellitus ya que ofrecía una producción limitada de insulina y menor respuesta glucémica. Actualmente, experimentos nos han proporcionado información sobre que las altas dosis de fructuosa estimulan la lipogénesis y acumulación de triglicéridos, y contribuye a hiposensibilidad a la insulina y a la resistencia hepática con intolerancia a la glucosa.⁶

Antes de los avances tecnológicos, era económicamente poco factible su producción y no es hasta 1967 cuando se comienza a introducir diversos productos derivados de la sacarosa de las remolachas, almidón de arroz, trigo y maíz. Así que la mejor opción ha sido el jarabe que contiene 55% debido a su estabilidad y costo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere un consumo del 10% del total energético diario. Aunque la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la Asociación Americana de Diabetes (ADA) permiten una

adición de fructuosa como edulcorante no es recomendada para estos pacientes⁶.

2.7 Edulcorantes No Nutritivos o Artificiales.

Según la **NOM-086-SSA1⁸ (1994)**, los productos con menor contenido energético, son aquellos a los que en su elaboración se les ha disminuido parcial o totalmente el número de calorías, y proporcionan mínimo aporte calórico o nula. Un producto sin energía es aquel que su contenido de calorías es menor de 5 Kcal. /porción⁷.

Estos ofrecen a los consumidores una manera de paladear el sabor dulce pero con poca o mínima respuesta glucémica.

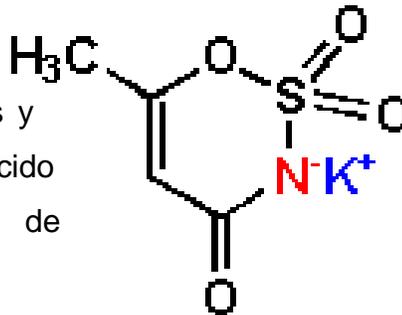
Edulcorantes no nutritivos se puede dividir en dos categorías⁴:

- ◆ Los sintéticos: sacarina, apártame, acelsulfame, sucralosa.
- ◆ Los de origen natural: taumatinas, esteviosido, monelina.

A continuación se describirá cada uno de los edulcorantes artificiales que fueron utilizados en el presente estudio.

2.8 Acesulfame de Potasio.

Edulcorante artificial que fue descubierto en 1967 en los laboratorios Hoechst A. G. en Frankfurt, Alemania por los Drs. Karl Clauss y Harold Jensen. Es un derivado del ácido acetoacético. Su fórmula química es de $C_4H_4KNO_4S$ (Fig. 3)⁴.



Se descompone a una temperatura alrededor de 235 °C, es un polvo blanco cristalino, logra mantenerse estable durante años aun a luz del día.

Fig. 3 Estructura química de Acesulfame de potasio.

Poder edulcorante es aproximadamente de 130 a 200 veces. Tiene un efecto sinérgico, por lo tanto se utiliza combinado con **Aspartame**.

La mezcla de estos dos componentes da una sal ya autorizada, se fabrica a partir de estas dos sustancias reemplazando por aspartame el ión de potasio del acesulfame de potasio. El Comité Científico de la Alimentación Humana (SCF), evaluó la seguridad y concluyó que su uso atenta, con respecto a la seguridad, en cuestión de salud. Una gran ventaja de este componente es que no se puede separar, esto lo hace de mejor calidad².

Se excreta por los riñones sin algún cambio como fue demostrado por Newsome en 1993, en el cual se encuentra esta sustancia sin metabolitos excretada en heces de perro, ratas y humanos, por esta cualidad no proporciona aporte al organismo ni se acumula en algún tejido⁷.

La ingestión diaria aceptable (IDA) propuesta por la Food and Drugs Administration (FDA) es de 15 mg. por kilogramo de peso corporal. Se utiliza

en bebidas refrescantes, néctar de frutas, concentrados de bebidas, productos lácteos como yogurt “Svelty™”, edulcorantes de mesa, productos hechos para hornear, pasta dental, enjuagues bucales y fármacos.⁷

Es conocido comercialmente como Sunett™, Sweet one™.

2.9 Aspartame.

Es un polvo cristalino inodoro, de fuerte sabor dulce y en la industria alimenticia lo denomina con las siglas E951.

Es un dipéptido compuesto de dos aminoácidos, el ácido aspártico y fenilalanina, unido por un enlace de éster-metilo, el cual no es absorbido (Fig. 4)⁷. Es enteramente hidrolizado en el intestino para desprender los dos constituyentes aminoácidos y liberar metanol.

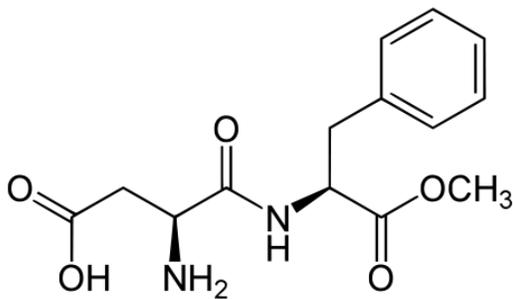
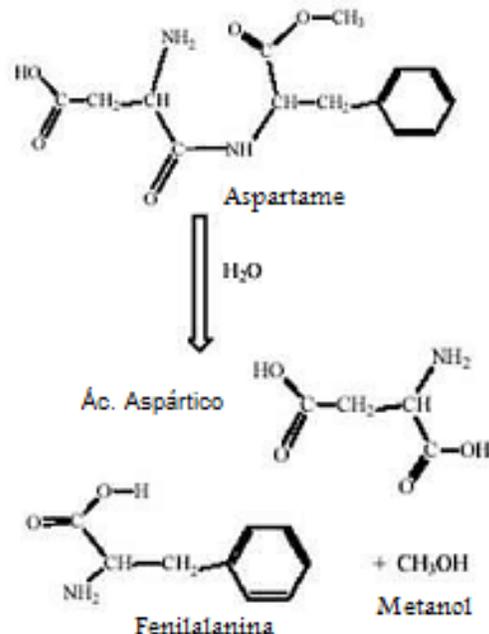


Fig.5 Elementos del Aspartame.

Fig.4 Estructura química del Aspartame.



En cantidades porcentuales se compone (Fig. 5) de:

- ◆ 50% de fenilalanina.
- ◆ 40% de ácido aspártico.
- ◆ 10% de metanol.

Su mayor impureza es la dicetopiperacina (ácido 5-bencil-3,6-dioxo-2-piperacinacético) que es un producto de la degradación del aspartame, se permite un máximo de 1.5% de esta sustancia en el cuerpo. Esta sustancia ha sido estudiada en animales de laboratorios y no ha resultado genotóxico ni carcinógeno, la IDA de esta sustancia en humanos es de 7.5 mg/Kg; basada en la ausencia de efectos tóxicos a una dosis de 750mg/kg.⁹

Entre sus beneficios esta el sabor dulce, realza e intensifica los sabores en especial citrus y de frutas, reduce las calorías y no provoca caries².

Es un edulcorante 200 veces mayor a la de la sacarosa, esta propiedad provoca que se utilice en pequeñas dosis. No soporta altas temperaturas. Lo podemos encontrar en refrescos de dieta o en versiones "light", budines, agua de sabor, postres como gelatinas, polvos para preparar agua, goma de mascar, productos lácteos, chocolates, pastillas de menta, entre otros².

La ingesta diaria según la FDA y el Comité de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) es de 40 mg/Kg. al día, esta dosis es aplicable a mujeres embarazadas y niños. Aun no se ha encontrado que los metabolitos del Aspartame atraviesen la barrera placentaria, pero no debemos olvidar que durante el periodo de embarazo se recomienda la ingesta de calorías para satisfacer necesidades nutricionales, por lo tanto no se debe utilizar durante este periodo⁷.

Debido a su contenido, y a los subproductos, este edulcorante debe evitarse en pacientes con fenilcetonuria, ya que si se consume en dosis mayores a lo recomendable (20 a 90 mg) puede provocar retraso mental².

Según la FDA y otros autores, las dosis de fenilalanina compatibles con los efectos tóxicos a nivel del sistema nervioso central son mucho mayores que aquellas que podrían producirse por el consumo de alimentos con Aspartame.

Otro producto secundario del Aspartame es el metanol, es un alcohol puro que se obtiene de la madera y no está destinado para el consumo humano, por sí solo no provoca ningún daño pero los metabolitos (ácido fórmico y el formaldehído) son tóxicos. Su dosis potencialmente letal es de 60 a 240 ml. En grandes cantidades pueden acarrear toxicidad y ceguera, acidosis metabólica, estas provocadas por el ácido fórmico. Sin embargo según la FDA, la administración del metanol por medio del Aspartame es una dosis muy pequeña, y este se elimina del organismo por medio de dióxido de carbono y agua. El ácido aspártico no posee efectos neurotóxicos y se elimina mayoritariamente a través de los pulmones en forma de CO₂.

Comercialmente son conocidos como Nutrasweet™, Sugless™, CandereI™ y otras marcas comerciales que actualmente están combinando este edulcorante con acesulfame y se comercializan con 60 o 100 sobres de 1 gr.⁷

Aprobada en 80 países incluyendo México en bebidas dietéticas, en gelatinas y alimentos congelados.

2.10 Sacarina.

Es un edulcorante no nutritivo usado en los últimos años indistintamente y sin control médico para bajar de peso eliminando de la dieta diaria las calorías producidas por la Sacarosa. Usualmente es considerado inocuo. Fue descubierto en 1879 por Remsen y Fahlgen¹⁰. Es 300 a 500 veces más dulce que la Sacarosa, estable a temperaturas de más de 125 °C y a un pH entre 3.3 y 8.0. Se encuentra en forma de sal o calcio o como ácido. En solución acuosa deja un resabio amargo. Esta no se metaboliza y se excreta por la orina, por lo tanto no aporta energía. Su IDA es de 0.5mg/Kg. por día⁷.

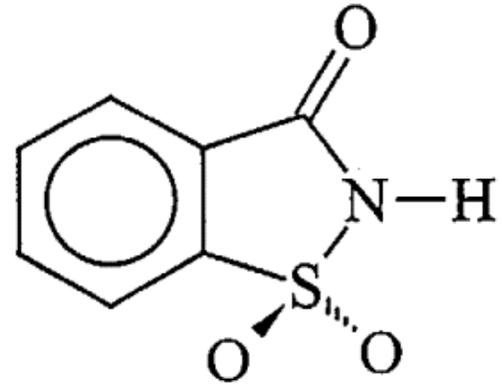


Fig. 6 Estructura química de Sacarina.

Actualmente se sigue utilizando en combinación con otros edulcorantes, que proporciona un gran sabor, tiene un bajo costo y posee la propiedad de tener una larga vida.

Se ha reportado que la Sacarina produce cáncer de vejiga en ratas a niveles de 5 y 7.5 % de la dieta. Estas investigaciones⁷ indican que aumenta la incidencia de cáncer bajo condiciones específicas, en ratas macho de laboratorio, donde se le administró una dieta de 3% o más, provocando cambios bioquímicos y fisiológicos en el tracto gastrointestinal y urinario, pero estos estudios no son compatibles con humanos, ya que para alcanzar esas dosis se requeriría que el humano consuma 450 litros de bebidas endulzadas con Sacarina desde el día de su nacimiento durante toda su vida.⁷

Los efectos secundarios que se han reportado tienen relación por su estructura química, es la alergia cruzada. Las impurezas de la Sacarina provocan mutogénesis y teratogénesis en ratas así como lesiones oculares¹⁰.

Comercialmente se le conoce como Canderel™ y Swett & Low™.

2.11 Sucralosa.

Fue descubierta accidentalmente en 1976 por Shashikant Phadnis en Londres, Inglaterra, se obtiene por una cloración de la Sacarosa. Su fórmula es $C_{12}H_{19}O_9Cl_2$. (Fig. 7).

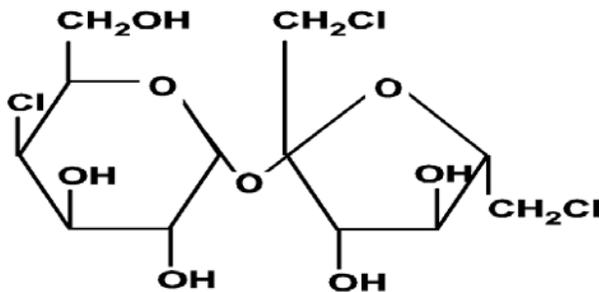


Fig. 7. Estructura química de la Sucralosa.

Es un edulcorante no calórico, insípido estable a altas temperaturas y en acidez medio, no es hidrolizado durante la digestión o metabolizado por la virtud de estar olorizado. No interfiere en la absorción de glucosa, en el metabolismo de los carbohidratos y en la secreción de la insulina.

Es una sustancia segura para el consumo de paciente diabéticos, también no es un acidogeno por lo tanto no es cariogénico¹¹. No transporta la barrera plasmática así que es seguro para el consumo de embarazadas.¹¹

Se elimina por la orina y el tubo digestivo es la mayor ruta para su eliminación y sin ningún cambio físico.¹¹

Dado a su estable sabor, estable al calor y por ser soluble al agua, se ha utilizado como endulzante no calórico.

No se ha demostrado que esta sustancia sea tóxica por medio de roedores con dosis hasta de 16000 mg/Kg. peso al día. Lo que en un hombre equivale a 4000 bebidas endulzadas al día.

El consumo de Sucralosa en ratas demostraron un incremento focal en incidencia de células claras en hígado esto no significa evidencia de un lesión neoplásica cuando se compararon con el grupo control.¹¹

Dos años de estudios carcinógenos en ratas, se ha detectado un incremento en neuropatología crónica¹¹. En general los estudios tóxicos han demostrado que ni esta sustancia, ni sus productos provocan efectos adversos suficientes para el compromiso de la salud humana.

La dosis recomendable es de 15mg/Kg. al día. En México la Sucralosa se conoce como Splenda™.

2.12 Legislación¹.

La Organización de las Naciones Unidas (ONU) a través de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la instancia suprema preocupada por la utilización de los edulcorantes, promulgando leyes y reglamentos para alinear, analizar y evaluar los efectos adversos, con el objetivo de reducir riesgos en su consumo, aumentando la seguridad sin afectarlo.

Desde 1962, a nivel mundial la ONU regula los edulcorantes por medio del Consejo Económico y Social que incluye la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) quienes establecen el Comité de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) y el CODEX ALIMENTARIUS.

El CODEX es una recopilación de normas alimentarias aceptadas internacionalmente, la cual tiene por objeto proteger al consumidor y asegurar la aplicación de prácticas equitativas en la producción y comercialización de productos alimenticios.

La JECFA se especializa en poner límites sobre seguridad para los aditivos que se usan en los alimentos, estos límites se expresan como INGESTA DIARIA ACEPTABLE (IDA) o la ingesta diaria máxima aceptable (IDMA). Estos conceptos también son utilizados por la FDA.

La FDA (Food and Drug Administration) es la agencia del gobierno de los Estados Unidos que regula los productos que se encuentran en el mercado. Se encarga de evaluar la composición de la sustancia que se debe consumir, igual que la OMS y sus Organizaciones se han basado en muchos experimentos e investigaciones, que prueban los beneficios de los edulcorantes para determinados grupos de personas como: diabéticos, deportistas, embarazadas, niños y personas con sobrepeso.

En los edulcorantes artificiales se ha encontrado que cuidan el nivel de glucosa en la sangre y controlan la ingesta de calorías además de proporcionar un sabor dulce.

Las pruebas que cada edulcorante debe de someterse son²:

- ☒ La seguridad basada en los efectos secundarios en animales y en cierto tipo de personas.
- ☒ Las aplicaciones relacionadas con sus propiedades físicas.
- ☒ Metabolismo
- ☒ Propiedades físicas

2.13 Ingesta Diaria Aceptada (IDA)².

Es la cantidad de aditivo alimentario expresado en relación con el peso corporal que puede consumirse en la dieta diaria durante toda la vida sin causar riesgos en la salud. El concepto fue evaluado por FDA y FAO. La ingesta de los edulcorantes no calóricos esta por debajo de la IDA establecida para cada uno.

2.14 Edulcorantes en México¹.

Pertenecemos a la OMS desde 1948 y a la FAO desde 1945, por lo cual estamos incluidos a las leyes y reglamentos pero la Secretaría de Salud aprueba los edulcorantes para su aplicación en alimentos y bebidas, la aprobación es un acuerdo por el que se determina, sustancias permitidas catalogadas como aditivos.

También se cuentan con diferentes instrumentos jurídicos como las Normas Oficiales Mexicanas.

A continuación se menciona a los edulcorantes utilizados en este estudio y su marco jurídico internacional y nacional. Cuadro #1 Legislación de los edulcorantes no nutricionales. Cuadro #2 Legislación de la Fructuosa.

CUADRO # 1. Legislación de los Edulcorantes no nutricionales.

Edulcorante	CODEX	FDA	MÉXICO
Aspartame.	La "Norma General del Codex para los Aditivos Alimentarios" (GSFA) y JECSA ha permitido su uso como edulcorante con una IDA de 0-40 mg/Kg.	Aprobado como un aditivo multifuncional y la etiqueta deberán llevar la leyenda "Fenilceturicos contiene fenilalanina". Fue aprobado en 1981 primero como endulzante de mesa, goma de mascar y cereales, en 1983 se utiliza en sodas hasta en 1996 se generalizo en muchísimos alimentos y bebidas.	Esta aprobado como edulcorante sintético no nutritivo, en el acuerdo por el que se determinan las sustancias permitidas. Los productos que lo agreguen deberían llevar un leyenda diciendo "Fenilceturicos: contiene fenilalanina."
Acesulfame de Potasio	La "Norma General del Codex para los Aditivos Alimentarios" (GSFA) y JECSA ha permitido su uso como edulcorante con una IDA de 0 a 15 mg/Kg.	Donde se establece que el acesulfame de potasio o también conocido como acesulfame de K, puede ser usado con propósitos de endulzante y enaltecedor en alimentos. Aprobó en 1988 para usos específicos incluyendo tabletas. En 1998 lo incluyo en uso de bebidas y en el 2003 fue aprobado para el uso general en los alimentos.	Esta aprobado como edulcorante sintético no nutritivo, en el acuerdo por el que se determinan las sustancias permitidas.

Continuación de Cuadro #1

<p>Sucralosa.</p>	<p>La "Norma General del Codex para los Aditivos Alimentarios" (GSFA) y JECOSA ha permitido su uso como edulcorante con una IDA de 0 a 15 mg/Kg.</p>	<p>Puede ser usada como edulcorante en alimentos, en concordancia en las buenas practicas de manufactura en una cantidad que no exceda los requerimientos en la composición de un efecto deseado. Se aprobó en 1998 para su uso en 15 categorías incluyendo en endulzante de mesa, bebidas, gomas de mascar, etc. En 1999 se aprobó para todo el alimento.</p>	<p>Esta aprobado como edulcorante sintético no calórico, esta aprobado por el acuerdo por el que se determina las sustancias permitidas como aditivas.</p>
<p>Sacarina</p>	<p>La "Norma General del Codex para los Aditivos Alimentarios" (GSFA) y JECOSA ha permitido su uso como edulcorante con una IDA de 0 a 5 mg/Kg.</p>	<p>La FDA tiene la sacarina en lista de base interina y exige que se lleve una etiqueta en donde diga que este producto puede causar cáncer en ratas.</p>	<p>Aprobado como edulcorante sintético no calórico, se permite como en la forma ácida como las sales de calcio y sodio esta aprobado por el acuerdo por el que se determina las sustancias permitidas como aditivas.</p>

Fuente: Maria Elena Jiménez H., Estudio Bibliográfico de los Edulcorantes de Alta Potencia y su metabolismo. pp.158-160.

CUADRO #2. Legislación de la Fructuosa.

Edulcorante	CODEX	FDA	MÉXICO
Fructuosa	Esta aprobado su uso como edulcorante en sus tres formas. Estableciendo una IDA de 5.0 mg/Kg.	La reconoce como sustancia GRAS en sus diferentes formas.	Esta aprobada como edulcorante natural, como fructuosa o azúcar de frutas.

Fuente: Castro Carrasco, Manual de Edulcorantes. pp. 17.

2.15 Paladar

El paladar consta de dos porciones, el duro y el blando. El paladar duro, o bóveda palatina, es de estructura ósea y es el más anterior. El paladar blando o velo del paladar es un tabique músculo membranoso, móvil y contráctil que se prolonga hacia atrás y hacia abajo de la bóveda palatina, separa la orofaringe del cavum e interviene en la fonación y en la deglución¹².

El paladar es el tejido que separa las cavidades nasales y cavidad bucal¹³. Aunque delgado esta sustentado por hueso que le proporciona rigidez.

2.16 Histología del Paladar.

2.17 Paladar Duro¹⁴.

Esta recubierto por epitelio queratinizado con papilas altas. En la línea media correspondiente al rafé palatino se disminuye la submucosa, la cual fija la mucosa al periostio del paladar duro, excepto anteriormente en donde se localiza la papila incisiva, a cada lado del rafé medio se encuentran los pliegues palatinos transversos. La submucosa contiene numerosas glándulas mixtas en la parte posterior¹⁵.

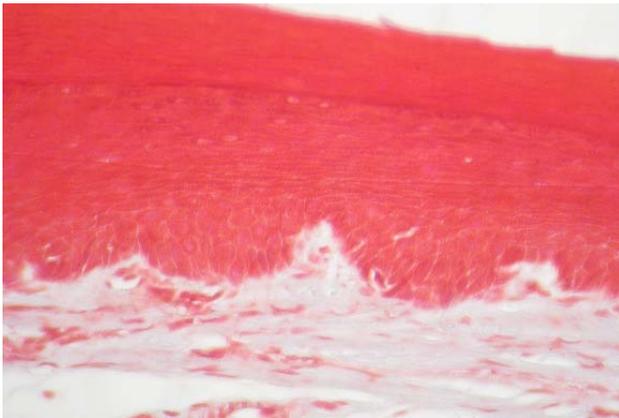


Fig.8. Corte histológico del epitelio que recubre el paladar duro. Se observa epitelio tipo escamoso estratificado. La submucosa esta compuesta por tejido conectivo denso irregular. J. K. Avery, Principios de Histología y Embriología Bucal con orientación clínica. Ed. Mosby. 2007.

Las bandas de tracción son haces de fibras de colágeno que se insertan en la lámina propia de los pliegues palatinos y se extienden hasta el hueso palatino. Estas fibras se anclan a la mucosa al hueso subyacente y ayudan a la masticación.



Fig.9 Corte histológico del paladar en la zona posterior. Se observa la banda de tracción.

J. K. Avery, *Principios de Histología y Embriología Bucal con orientación clínica*. Ed. Mosby. 2007

2.18 Paladar Blando¹⁴.

Esta revestido por epitelio plano estratificado no queratinizado. Existe una submucosa que contiene glándulas mucosas en la cara oral y mucoserasas mixtas en la parte faríngea. La parte principal del paladar blando esta formado por musculatura esquelética estriada¹⁵. La mucosa de revestimiento es más rosada que la mucosa del epitelio queratinizado del paladar duro, debido a que la lámina propia contiene muchos vasos sanguíneos pequeños.¹⁴

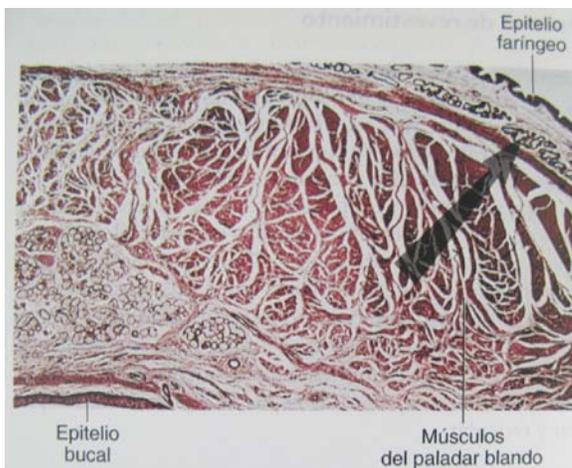


Fig.10. Plano sagital del paladar blando. La cavidad bucal se encuentra por debajo de estos tejidos, compuesta por epitelio escamoso. Obsérvese las glándulas subyacentes a la mucosa bucal y los músculos a través de la submucosa.

J. K. Avery, *Principios de Histología y Embriología Bucal con orientación clínica*. Ed. Mosby. 2007.

2.19 Botones gustativos¹⁴.

Son estructuras visibles en el microscopio, en forma de barril, situadas en el epitelio bucal. Estos órganos sensoriales discontinuos contienen el sentido químico del gusto. Sus células epiteliales se muestran ovoides aunque han sido descritas como estructuras neuroepiteliales, es más correcto considerar las células epiteliales íntimamente asociadas con terminaciones nerviosas sensitivas. Existen varios tipos de células dentro del botón gustativo. Cada botón gustativo posee pocas células de sostén, las cuales se sitúan en la periferia. La célula basal esta en contacto íntimo con la lámina basal. Existe un recambio de estas células cada 10 días. En el paladar humano tenemos aproximadamente 2.500 botones gustativos.

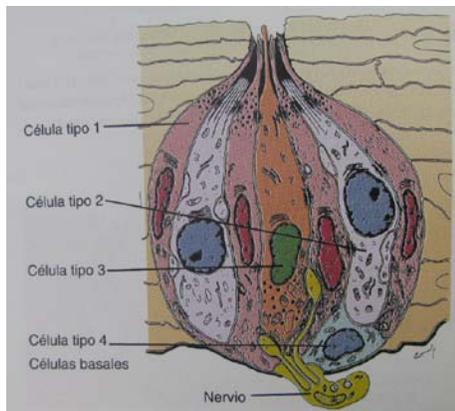


Fig. 11. Esquema de las células que componen el botón gustativo típico. La célula tipo 1 llamada célula obscura, que representa el 60% de las células, las tipo 2 células claras, representan el 30%, el tipo 3 representa el 7% y el tipo 4 células basales representan el 3%. J. K. Avery, *Principios de Histología y Embriología Bucal con orientación clínica*. Ed. Mosby. 2007.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Actualmente México ocupa el segundo lugar mundial con el número de personas obesas¹⁶. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 reveló que el sobrepeso y la obesidad son los problemas más graves en la población mexicana, ya que juntos afectan al 72 por ciento de las mujeres y al 67 por ciento de los hombres mayores de 30 años. En total, el 70 por ciento de los mexicanos padece algún problema de peso¹⁷. Estos datos son alarmantes ya que la obesidad y algunas enfermedades crónicas como la diabetes mellitus o hipertensión, se encuentran en estrecha relación.

Está comprobado que el mayor aporte calórico esta dado por el azúcar, por lo anterior la alimentación hipocalórica se ha puesto de moda, ya que el prototipo de belleza y salud se ha tornado a presentar un cuerpo esbelto, por dichas exigencias, la industria alimenticia ha tenido que cambiar y adaptarse a las necesidades de la población, por tal motivo algunas investigaciones y experimentos relacionados a sustancias naturales y artificiales, no han reportado sobre daños y perjuicios a la salud por el consumo cotidiano de estos productos.

Todas esta problemática que hoy en día tiene la población, obliga a preguntar:

¿Cuáles son los efectos que tienen algunos edulcorantes naturales y artificiales en la mucosa del paladar?, ¿Cuáles son los efectos en los botones gustativos, el epitelio y las glándulas salivales menores?.

4. JUSTIFICACIÓN.

Las interrogantes surgen también, debido a que la gente “paladea” los alimentos y la gastronomía emplea muchos edulcorantes naturales que hoy en día se están sustituyendo por los artificiales de forma indiscriminada, por ello mismo es que la industria alimentaría se encuentra enfocada ha hacerlos cada vez más eficientes y lo más cercanos al sabor de los edulcorantes naturales, pero no se conoce cuales son sus efectos reales sobre las mucosas de la cavidad bucal.

Existen artículos en donde se realizan experimentos en animales para lograr entender el comportamiento humano¹⁸, uno de ellos involucra la percepción de lo dulce. Se ha informado que los roedores tienden al consumo de sabor dulce con calorías, se presenta más en ratas hembras.

Martínez Moreno, López Espinoza nos menciona que las ratas prefieren por su cantidad nutricional que se encuentran disponibles en los alimentos¹⁸.

Actualmente la figura humana ideal se ha relacionado con un cuerpo morfológicamente delgado, esto ha sido tan publicitado, que la sociedad comienza a buscar este prototipo sustituyendo productos que normalmente se consumían con productos hipocalóricos.

En realidad muchos de estos productos han sido descubiertos en poco tiempo y se deben recomendar continuos experimentos hasta asegurar que estas sustancias sean totalmente inofensivas.

El realizar este estudio aporta información adicional sobre el uso de los edulcorantes artificiales y naturales y sus efectos en la salud.

En nuestro conocimiento no existen estudios a nivel buco dental sobre los efectos de los edulcorantes artificiales y naturales y aun no se han realizado

estudios sobre los efectos de los edulcorantes artificiales y naturales en el paladar duro y blando.

5. HIPÓTESIS.

Si los edulcorantes artificiales incluidos en la presente investigación producen cambios morfológicos en las estructuras histológicas del paladar de las ratas estudiadas, entonces se podrán inferir cambios en otros sitios anatómicos.

6. OBJETIVOS.

6.1 Generales.

Determinar los efectos del uso de los edulcorantes en el paladar de 40 ratas Wistar, utilizando los edulcorantes por un lapso de 3 meses.

Observar alteraciones a nivel histológico en el paladar con el uso de diferentes edulcorantes.

6.1 Específicos.

Determinar histológicamente las características de los paladares en los grupos control.

Comparar las características histológicas de las estructuras blandas del paladar entre los grupos control y experimentales de todas las ratas del estudio al término del 1° periodo de 3 meses.

Establecer histológicamente la existencia de cambios morfológicos en la mucosa palatina de las ratas en estudio.

7. METODOLOGÍA.

7.1 Material.

Modelo animal

40 Ratas Cepa Wistar.

Consumibles

Portaobjetos

Cubreobjetos

Navajas desechables

Parafina

Guantes

Cubre bocas

Frascos.

Tubos Eppendorf

Formalina al 10%.

Etiquetas

Plumones indelebles

Bolsas desechables

Campos quirúrgicos.

Batas desechables

Instrumental

Mangos de bisturí #3

Hoja de bisturí # 15

Tijeras de disección

Equipo

Microscopio CARL ZEISS PRIMO STAR

Cama digital CANON

Computadora

Histokinette

Micrótomo

Edulcorantes

Fructuosa al 7%

Sacarosa al 10%

Aspartame al 0.30%

Sucralosa al 0.19%

Acesulfame de potasio al 0.044%

Acesulfame de potasio con Aspartame en las mismas concentraciones.

Sacarina al 0.30%.

Tinciones:

Hematoxilina y Eosina

Tricrómica de Masson.

7.2 Método.

El estudio se realizó en el Bioterio de la Facultad de Química con ratas cepa Wistar con una masa corporal inicial de 30 ± 0.5 gr. Las ratas fueron ubicadas en cajas individuales y aclimatadas por 7 días, controlando el ambiente a una temperatura de 23 ± 1 °C y 12 horas de ciclos de luz y oscuridad, todas con el mismo alimento sólido *ad libitum* (Global Teklad^{MR}) y agua, al final de semana, al azar se distribuyeron en 8 grupos de 6 ratas cada uno. A dos grupos se les agregó diferentes edulcorantes en el agua: 1) Fructuosa al 7%, 2) Sacarosa 10%. A cuatro grupos consumiendo edulcorantes hipocalóricos: 3) Aspartame al 0.3% 4) Sucralosa al 0.19% 5) Acesulfame de Potasio 0.044% 6) Sacarina 0.30%. También se incluyó una última muestra 7) Acesulfame y Aspartame al 0.044% y 0.40%. Finalmente un grupo control, el cual utilizó solo agua. Los edulcorantes fueron diluidos en agua. Después de una medición diaria de lo consumido, cuanto agua residual se desecha y recién preparada la solución se coloca en los bebederos desinfectados y lavados. Se tomó el peso corporal al término de 109 días. Después de 3 meses de ser alimentadas se realizó la eutanasia, en una campana con CO₂ y decapitadas.

Los tejidos se disecaron y se colocaron en frascos con Formalina al 10%.



Fig. 12. Especimenes en frascos con Formalina al 10%

En el laboratorio de Patología Clínica y Experimental, DEPEI Facultad de Odontología, se clasificaron, fotografiaron y se realizó el estudio histopatológico con la supervisión de la Dra. Santa Ponce Bravo.



Fig. 13. Muestra del paladar control con número de laminilla correspondiente.

Las 40 muestras de paladar fueron teñidas con Hematoxilina y Eosina (H&E) y Tricrómica de Masson (TM).

8. TIPO DE ESTUDIO.

Longitudinal, experimental, triple ciego.

9. RECURSOS.

Humanos.

- ◆ Personal del Bioterio de la Fac. de Química.
- ◆ Alumnos tesistas que realizaron disección de cráneos.
- ◆ Técnico de Histopatología.
- ◆ 2 Profesores Asesores
- ◆ Seminarista.

Económicos.

Este estudio fue financiado por la Facultad de Química y Facultad de Odontología.

10. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Ratas cepa Wistar sanas sin alteraciones que tengan un peso entre 30 grs. y 50 grs.

11. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Las ratas más pesadas y delgadas de cada grupo y con alteración visible sistémica o física.

12. PLAN DE ANÁLISIS.

Las laminillas fueron revisadas a triple ciego por dos observadores calibrados y seminarista, sin conocer el grupo al que pertenecía cada espécimen.

13. RESULTADOS.

Grupos control.

El paladar teñido con H&E se encontró revestido por epitelio estratificado escamoso, queratinizado, con mayor engrosamiento a lo largo del paladar duro, es importante hacer la observación que los clavos epiteliales son anchos, superficiales y escasos, en la zona de las rugas palatinas (tercio anterior del paladar) se observó hiperqueratosis, la presencia de las rugas y botones gustativos en la zona palatina. Este epitelio soportado por estroma fibroso denso, escaso debido a la inserción con el periostio del hueso palatino y constituido de haces gruesos de fibras colágenas. Hacia el tercio posterior del paladar duro se observó la transición del paladar duro al blando, con un notable incremento en el grosor. En el paladar blando, entre el estroma, se encontraron las glándulas salivales accesorias de secreción mixta con predominio mucoso las que emergen a la mucosa bucal y de predominio seroso, las que dan a la mucosa nasal, los acinos rodeados por semilunas serosas. Las glándulas palatinas se observaron llenas de mucina, con citoplasma eosinófilo tenue, con núcleo rechazado a la periferia, en tanto las semilunas serosas de color basófilo.

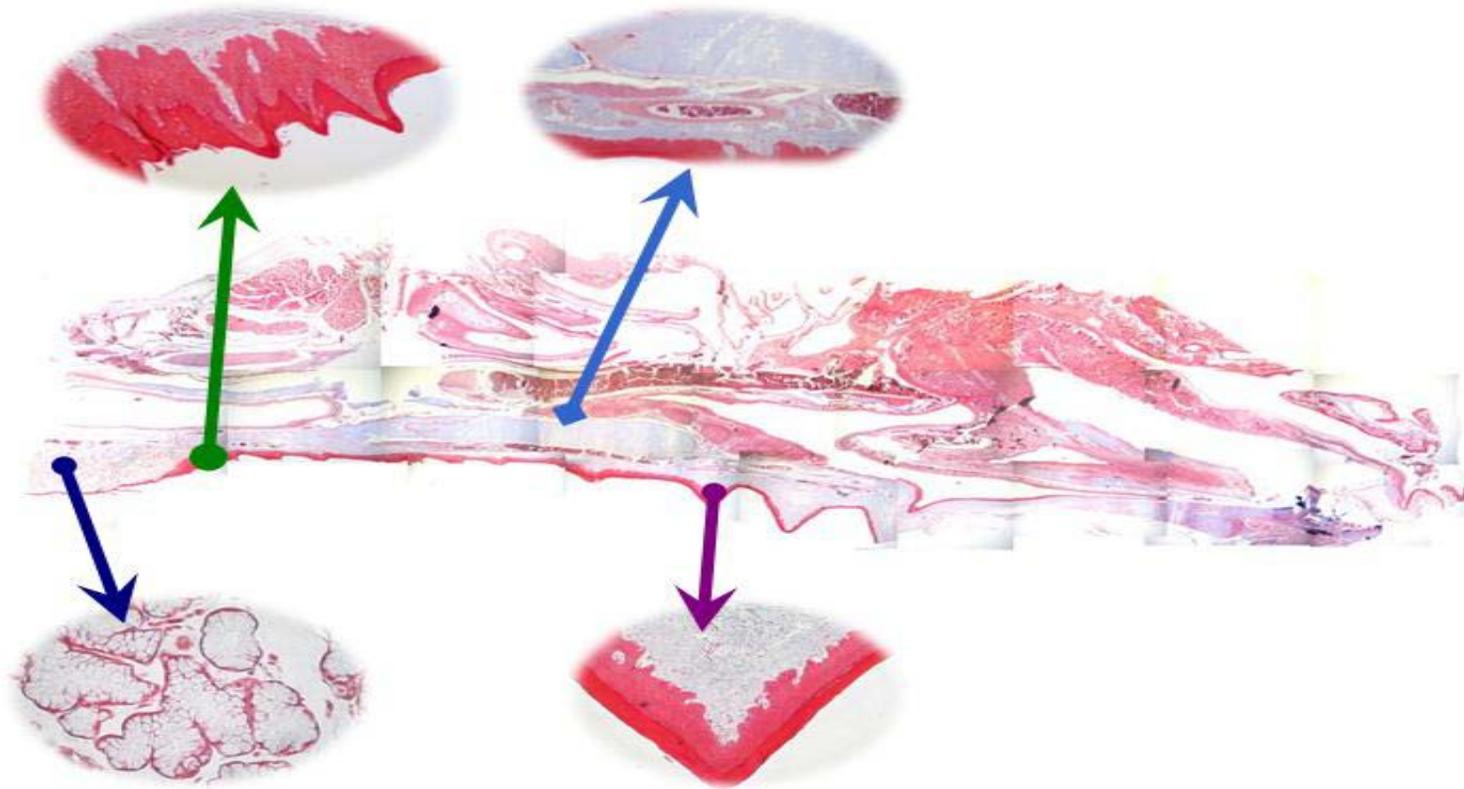


Fig. 14. Corte histológico que muestra las características histológicas del paladar duro y blando, en ella se aprecia el grosor del epitelio (flecha morada), así como sus cambios morfológicos y dimensionales, la ausencia de submucosa en la zona del paladar duro y su unión al periostio (flecha azul). Así como también se aprecia el hueso palatino, las glándulas salivales accesorias (flecha azul marino) y su relación con el seno nasal y maxilar. Se puede notar el cambio en el grosor del epitelio del paladar duro al paladar blando (flecha verde). 10x. T.M.

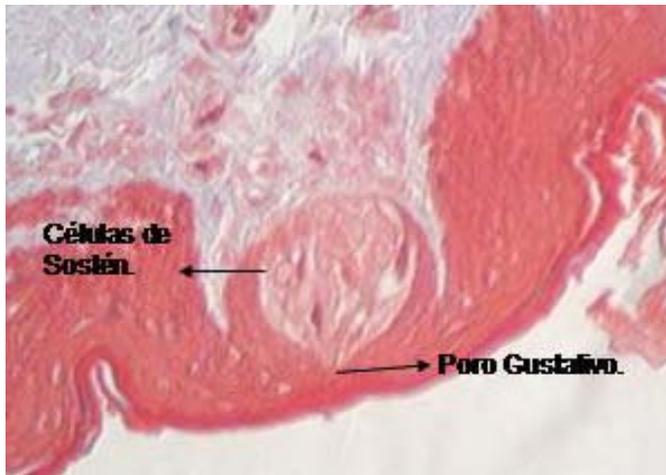


Fig. 15. Botón gustativo grupo control (#201) Se aprecia las células de sostén y se localiza claramente el poro gustativo. T.M (10x).

Los botones gustativos en el grupo control se observaron de forma redondeada con la presencia de las células claras y oscuras de núcleo basófilo tenue y oscuro, el citoplasma eosinófilo de forma fusiforme que va de la superficie epitelial a la submucosa, delimitados por epitelio estratificado alrededor y en la base por la membrana basal.

En el grupo control se encontraron glándulas salivales menores, correspondientes a la zona de paladar blando, que contienen abundante mucina, es una glándula mixta con predominio de acinos mucosos, redondeados, con el núcleo rechazado a la porción basal. El conducto salival excretor de la glándula menor emerge a la cavidad bucal. Se observaron los acinos delimitados por células mioepiteliales y también rodeando a los conductos intercalares.

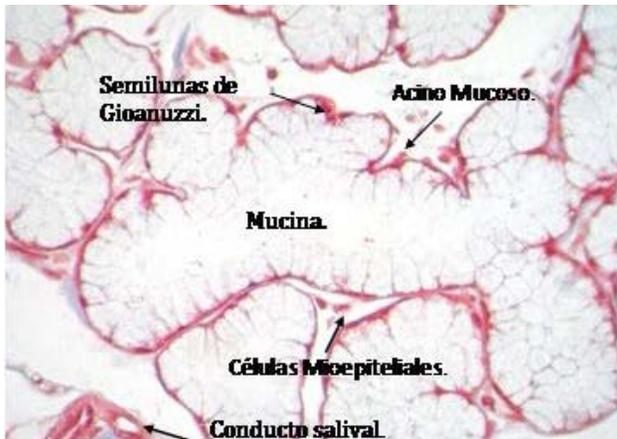


Fig. 16. Glándula salival menor palatina (#201). La mayoría son acinos mucosos, con semilunas serosas denominadas de Gianuzzi, se encuentran células mioepiteliales entre cada acino mucoso, así como un conducto salival menor. T.M (40x)

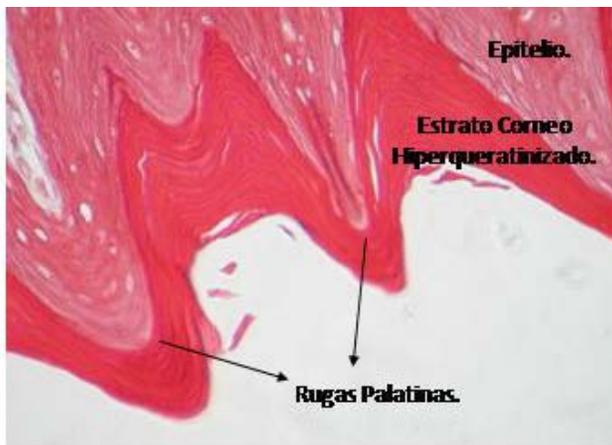


Fig. 17. Epitelio estratificado hiperqueratinizado de la zona de las rugas palatinas, con papilas submucosas profundas. T.M. (40x)

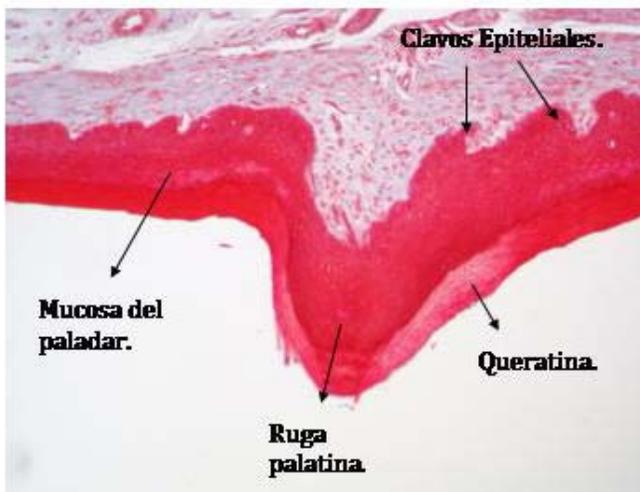
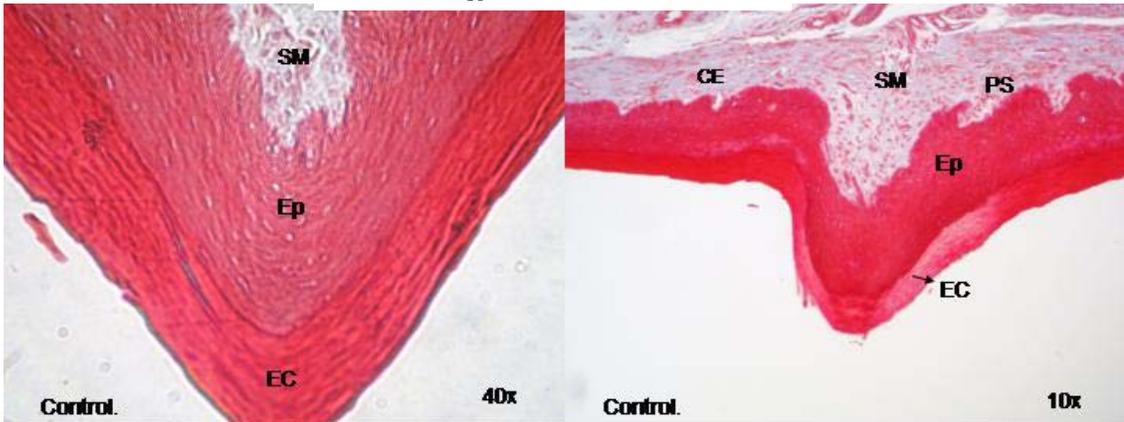


Fig. 18. Epitelio engrosado en la zona de las rugas palatinas, los clavos epiteliales pequeños y anchos. La capa córnea es hiperqueratinizada. T.M. (10x)

13.1 Resultados de Epitelio y Submucosa.

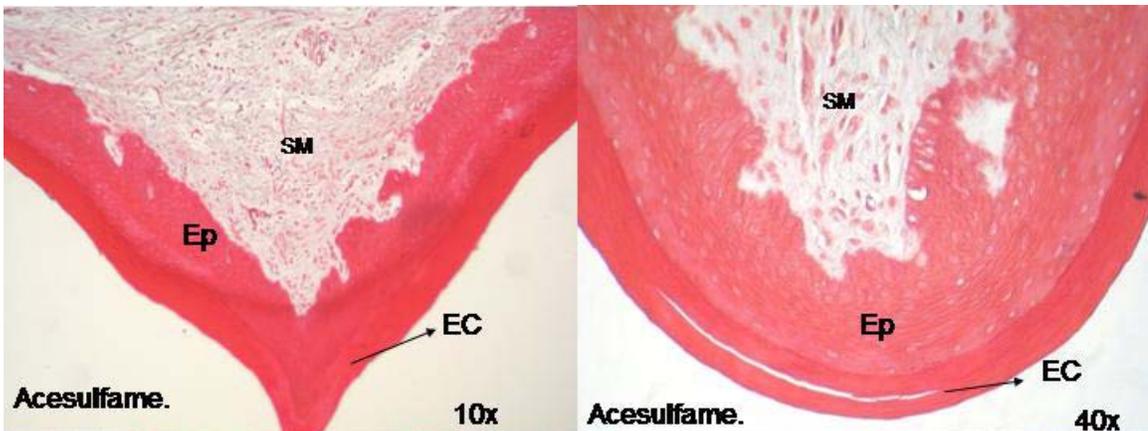
En el grupo control se pueden observar las características normales del epitelio y submucosa de la zona del paladar duro. Con un epitelio estratificado (Ep) y una capa córnea (EC) con hiperqueratosis, los clavos epiteliales (CE) se encuentran gruesos y cortos con mínima profundidad a la submucosa (SM). **Fig 19 T.M. (Tricrómica de Masson).**

Fig. 19. Control



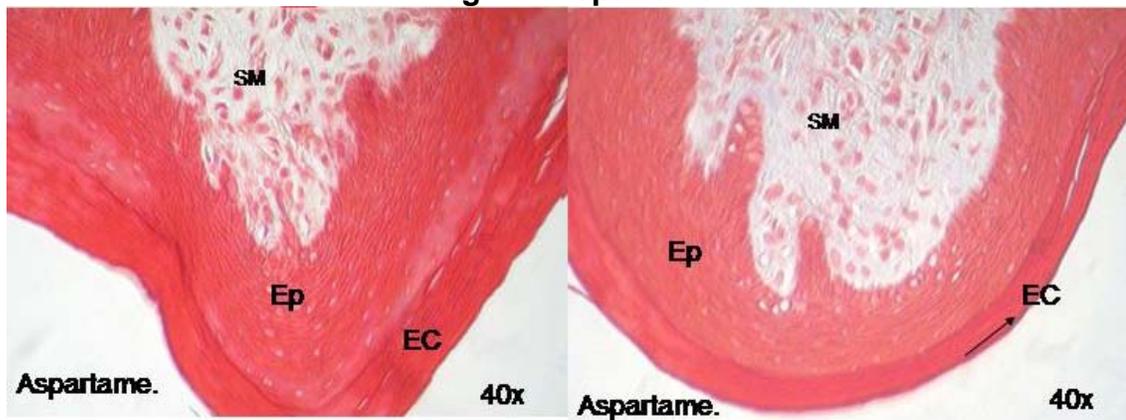
Las ratas experimentales que ingirieron Acesulfame de Potasio mostraron en mucosa palatina, el epitelio estratificado (Ep) en menor grosor y con clavos epiteliales gruesos y aplanados. La submucosa se encuentra menos densa. El estrato córneo es de menor espesor en ruga. **Fig. 20. T.M.**

Fig. 20. Acesulfame de Potasio.



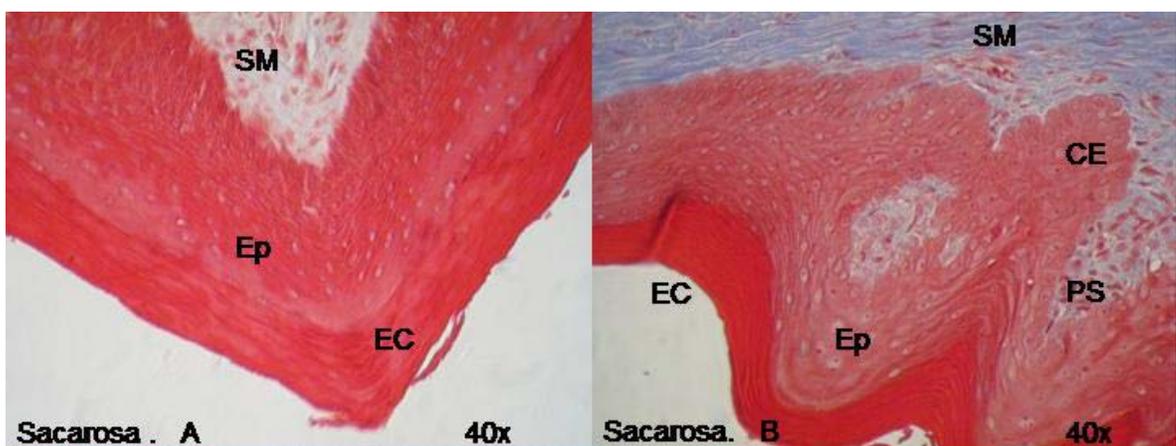
En el grupo experimental con ingesta de Aspartame se encuentra un epitelio (Ep) y el estrato córneo (EC) de menor grosor. **Fig. 21. T.M.**

Fig. 21. Aspartame.



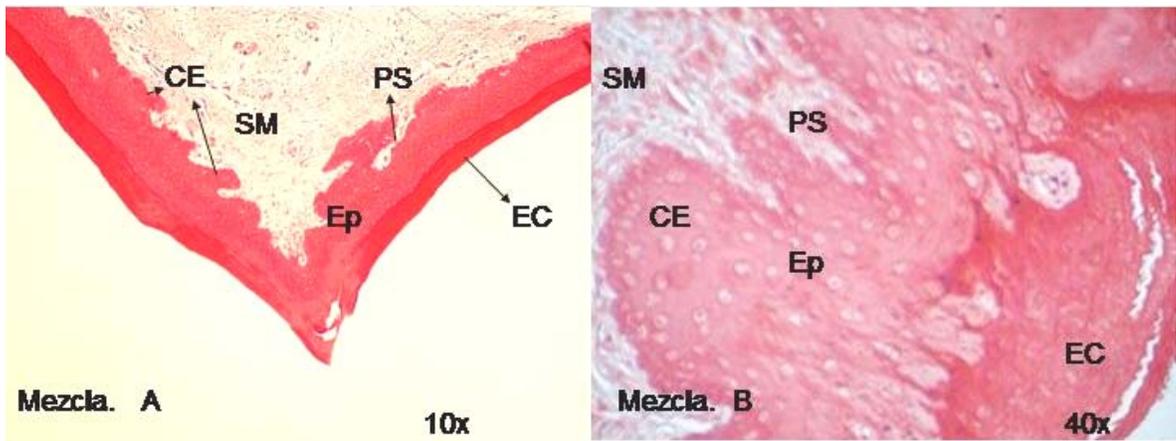
En las ratas que consumieron Azúcar (Sacarosa) se observó el epitelio normal. Los clavos epiteliales casi inexistentes en algunas zonas, en otras zonas como en la fig 22B se observan de grosores normales. **Fig. 22. A. 22. B. T.M.**

Fig. 22. Sacarosa.



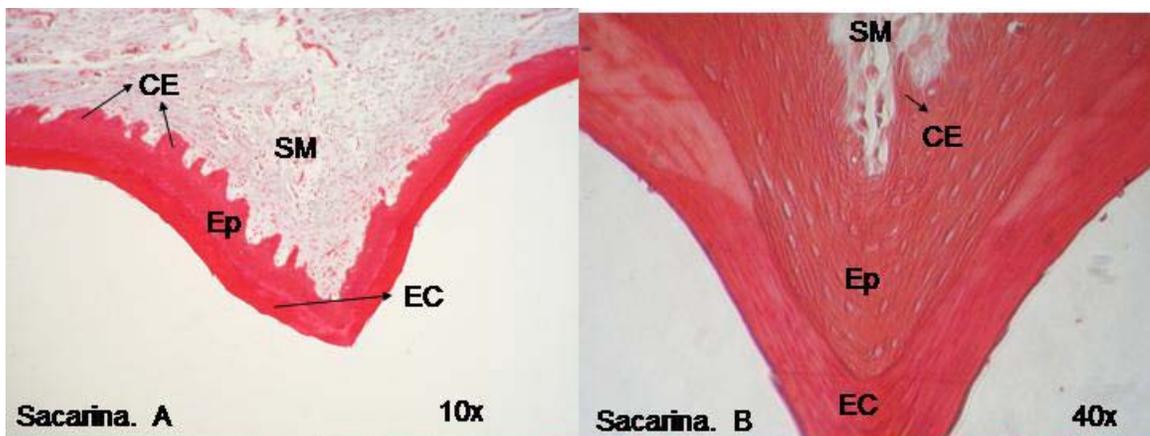
Las ratas que ingirieron la mezcla de Aspartame y Acesulfame de Potasio, el epitelio se encuentra disminuido en la zona de las papilas del paladar duro (Fig. 23. A) y engrosado en la parte posterior del paladar (Fig. 23. B). El estrato córneo reducido y con mayor número de clavos epiteliales, a mayor profundidad. **Fig. 23 A. y 23 B. T.M.**

Fig. 23 Mezcla de Aspartame y Acesulfame.



En el grupo de Sacarina, el epitelio se observó de mayor grosor, con hiperqueratosis marcada y los clavos epiteliales en mayor número pero más delgados y profundos. **Fig. 24. T.M.**

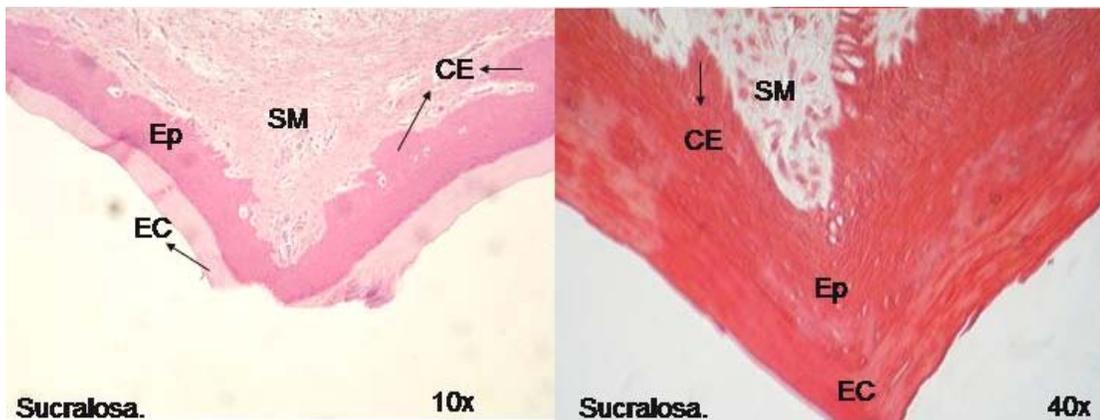
Fig. 24. Sacarina.



El grupo de Sucralosa se encontró epitelio de grosor disminuido sin embargo el estrato córneo se encuentra de un grosor similar al control, los clavos epiteliales se encuentran en menor número, de forma de gota y superficiales.

Fig. 25. T.M. y H&E.

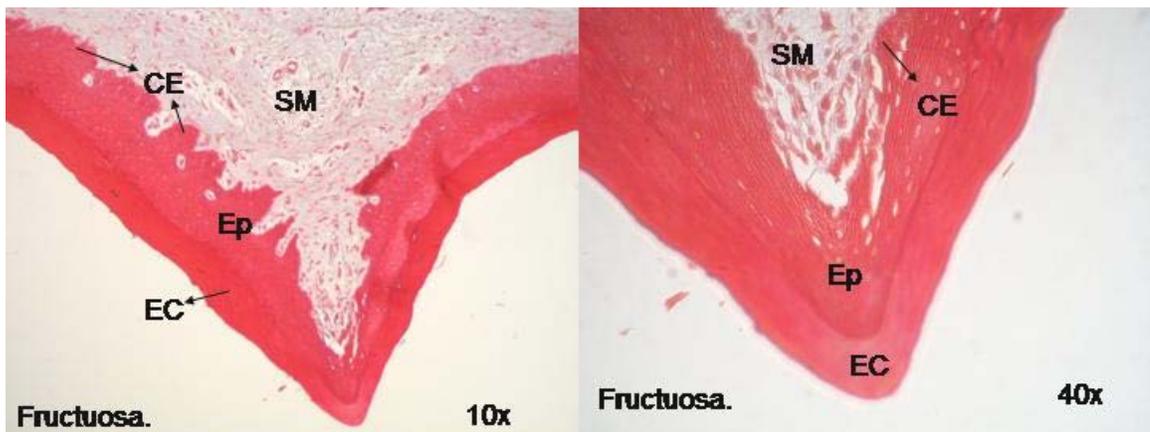
Fig. 25. Sucralosa.



Las ratas que consumieron Fructuosa se observó el epitelio de las rugas se encuentra de menor grosor con una capa de queratina menor al control. Los clavos epiteliales son gruesos y profundos.

Fig. 26. T.M.

Fig. 26. Fructuosa.



Cuadro 3. Comparación de los resultados de mucosa palatina.

	Control	Acesulfame	Aspartame	Mezcla	Azúcar	Fructuosa	Sacarina.	Sucralosa
Tamaño de Epitelio.	Engrosado	-	-	-	=	-	-	-
Tamaño de Estrato Córneo.	Hiper-queratosis.	-	-	-	=	-	=	=
Submucosa.	Tej. Conect. Denso.	Tej. Conect. Denso.	Tej. Conect. Denso.	Tej. Conect. Denso.	Tej. Conect. Denso.	Tej. Conect. Denso.	Tej. Conect. Denso.	Tej. Conect. Denso.
Clavos epiteliales o Papilas de submucosa.	Escasos. Delgados y poco profundos	+. Gruesos y poco profundos.	+. Gruesos y más profundos.	+. Delgadas y más profundas.	=	+. Gruesos y más profundas	+. Gruesos y más profundas	+. Gruesos y más profundas.

Acotaciones

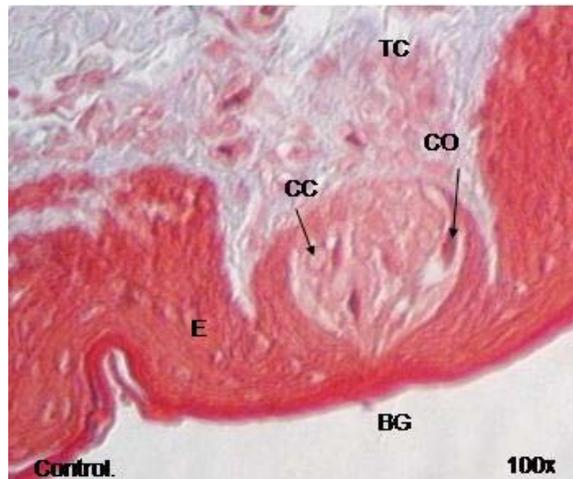
-	Menor tamaño en el grosor ya sea del epitelio o estrato córneo.
+	Mayor grosor ya sea del epitelio, estrato córneo.
+	En clavos epiteliales, mayor número de clavos epiteliales a comparación con control
-	En clavos epiteliales, menor número de clavos epiteliales a comparación con control.
=	Los resultados son iguales a los del control

13.2 Resultados de Botones Gustativos.

En grupo control se observa botón gustativo (BG) en ruga palatina (RP) de forma ovoide, células claras con mayor presencia (CC) y pocas células oscuras (CO), sobre un tejido conectivo denso, sin presencia de adipocitos.

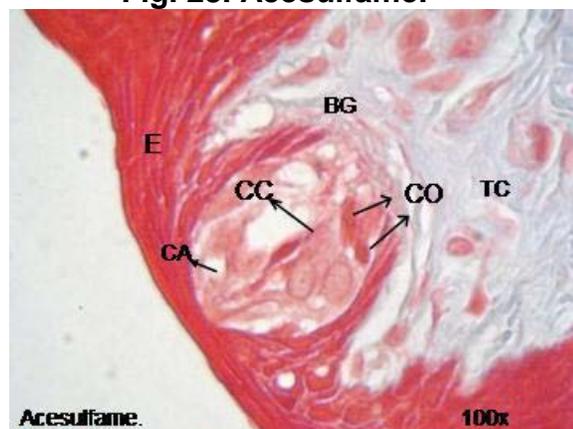
Fig. 27 T.M. (Tricrómica de Masson)

Fig. 27. Control.



Las ratas que consumieron Acesulfame, el BG en la zona de RP, con aumento de tamaño. El epitelio (E) disminuido. Las células claras (CC) se encuentran desorganizadas y de mayor aumento. Las células oscuras (CO) son similares al control. Se observa células adiposas. **Fig. 28. T.M.**

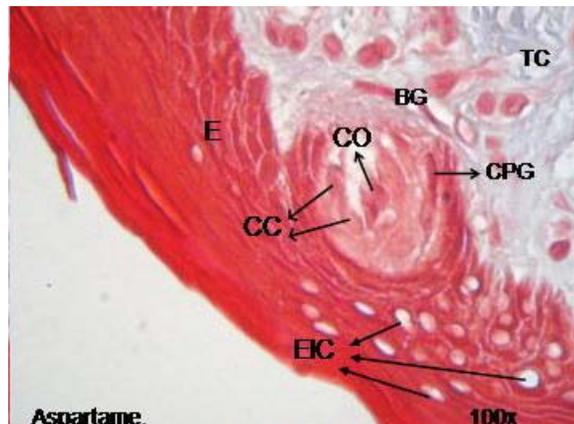
Fig. 28. Acesulfame.



En el grupo de Aspartame, el BG en zona de RP, de menor tamaño con menor cantidad de células claras (CC) y oscuras (CO), así como se observan células perigemales (CPG). Nótese el edema intracelular en el epitelio (EIC).

Fig. 29. T.M.

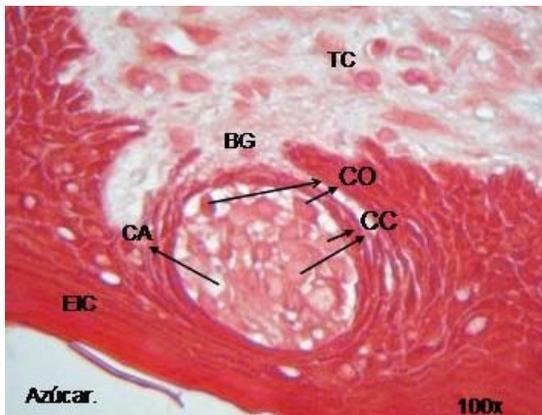
Fig. 29. Aspartame.



En el grupo de Azúcar (Sacarosa) se encontró un BG en zona RP de un tamaño normal y redondeado. Nótese un mayor acumulo de células claras (CC) y de oscuras (CO). Contiene adipocitos (CA) entre las células claras.

Fig. 30. T.M.

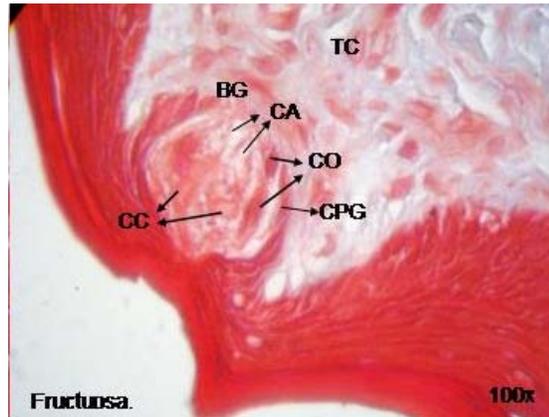
Fig. 30. Sacarosa.



En el grupo de la Fructuosa, el BG en zona RP, con escasas células oscuras, claras y perigeminales, no marcadas, tenues (CO) (CC) (CPG), el tamaño del

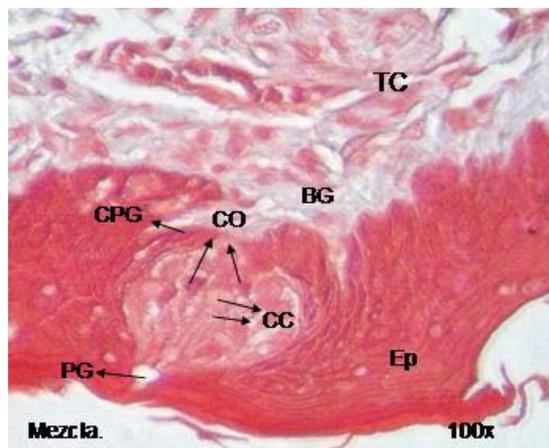
botón es menor al control, el epitelio (E) se encuentra engrosado. Se localizan adipocitos (CA) dentro del botón. **Fig. 31 T.M.**

Fig. 31 Fructuosa.



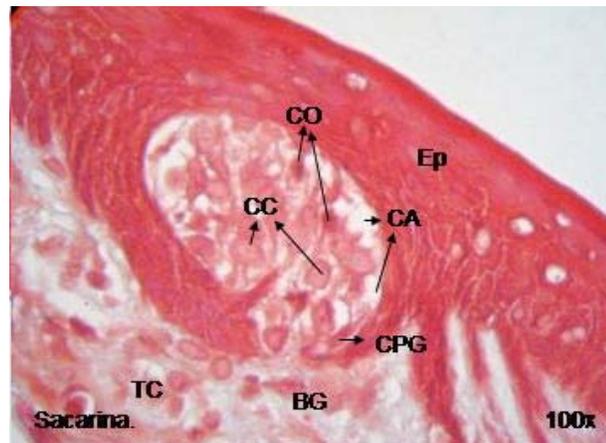
Las ratas que ingirieron la mezcla de Aspartame y Acesulfame se localizó BG de menor tamaño, muestra su poro gustativo (PG), con mayor número de células claras (CC) y células oscuras (CO), no se observan células perigemales (CPG). **Fig. 32. T.M.**

Fig. 32. Mezcla. Aspartame y Acesulfame.



En las ratas con consumo de Sacarina se encontró BG de forma redondeada, con mayor cantidad de células claras (CC) y oscuras (CO) también se encuentran células perigemales (CPG). Nótese que el botón perdió su arquitectura. **Fig. 33. T.M.**

Fig. 33. Sacarina.



En el grupo de la Sucralosa se encontró un BG de un menor tamaño, con escasas células oscuras (CO) y con menor cantidad de células claras (CC) y oscuras. Nótese que están dilatadas. **Fig. 34. H&E. Hematoxilina y Eosina.**

Fig. 34 Sucralosa.



Cuadro 4. Comparación de los resultados de los botones gustativos palatinos.

	Control	Acesulfame	Aspartame	Mezcla	Fructuosa	Azúcar	Sacarina	Sucralosa
Tamaño.	Control.	+	-	-	-	=	+	-
Forma	Ovoide	Ovoide	Redonda	Triangular	Triangular	Redondo	Redondo	Redondo
CC	Abundantes	- +Tamaño*	-	+	- Tenues.	+	+	-
CO	Escasas	=	-	+	- Tenues.	+	+	-
CPG	No se observan	No se observa	Se observa	No se observa	Se observa	No se observa	Se observa	No se observa
Poros Gustativo.	No se observa	No se observa	No se observa	Se observa	No se observa	No se observa	No se observa	No se observa
Epitelio.	Sin edema	Sin edema	Con edema.	Sin edema	Sin edema	Sin edema	Sin edema	Sin edema
Adipositos	No se observan	Se observan	No se observan	No se observan	Se observan	Se observan	Se observan	Se observan
Estroma.	T.C. Denso.	T.C. Denso	T.C. Denso.	T.C. Denso	T.C. Denso.	T.C. Denso.	T.C. Denso.	T.C. Denso.

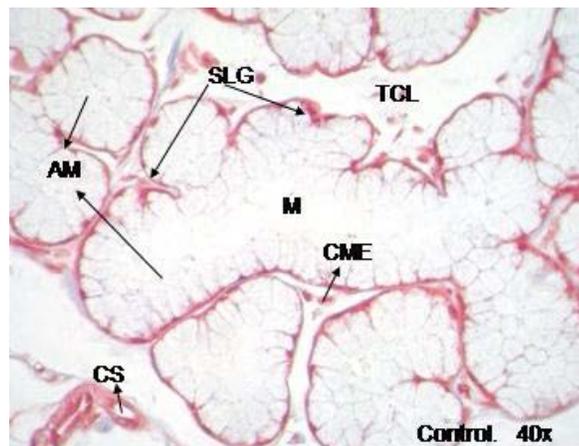
Acotaciones.

+	Se observan mayor cantidad de células a comparación con el control.
-	Se observan menor cantidad de células a comparación con el control.
=	Se observa igual cantidad de células a comparación con el control.
*	Menos células pero con un mayor tamaño (dilatadas)

13.3 Resultados de Glándulas Salivales Menores.

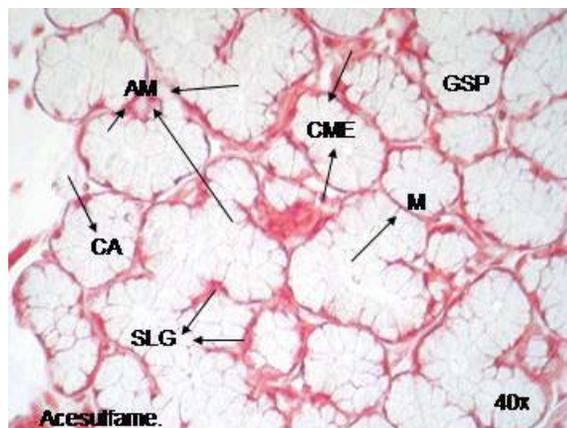
En el grupo control se observa glándulas salivales menores, de aspecto normal, con mucina en el centro de los acinos mucosos, los cuales son la mayoría, sobre un estroma de tejido conectivo laxo, se observa la presencia de conducto salival menor, alrededor de los acinos, se localizan las células mioepiteliales (CME). **Fig. 35. T.M**

Fig. 35. Control



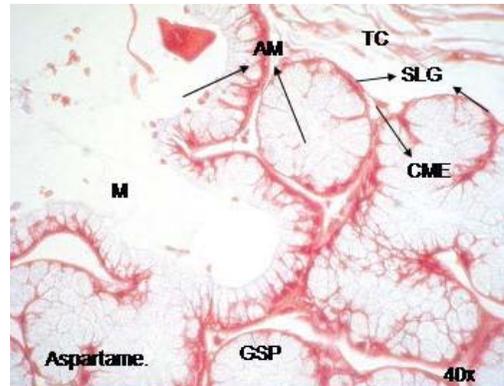
En el grupo de Acesulfame de Potasio, las glándulas salivales menores (GSP) se observan de menor tamaño y cantidad de mucina (M). Presencia semilunas serosas (SLG) alrededor de los acinos mucosos (AM), y con mayor células mioepiteliales (CME). También se observan adipocitos (CA). **Fig. 36. T.M.**

Fig. 36. Acesulfame



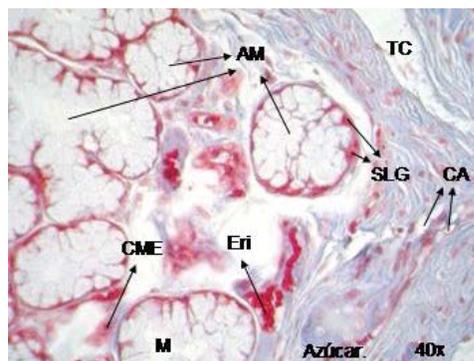
Las ratas que consumieron Aspartame, las glándulas salivales palatinas (GSP) aumentadas, gran cantidad de mucina (M), con pocas fibras de tejido conectivo laxo (TC). Entre los acinos mucosos observándose las semilunas serosas (SLG) así como células mioepiteliales (CME). **Fig. 37. T.M.**

Fig. 37. Aspartame



En el grupo de Azúcar (Sacarosa) se observa pequeños adipocitos (CA) rodeando las glándulas salivales menores, con un acinos de tamaño normal, mucosos (AM) en su mayoría, con semilunas serosas (SLG). Poca cantidad de mucina (M), y escasas células mioepiteliales (CME). **Fig. 38. T.M.**

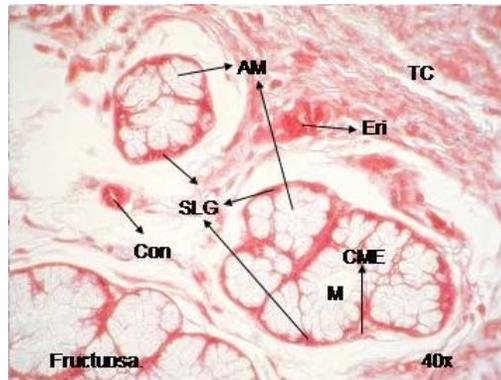
Fig. 38. Sacarosa.



En el grupo de Fructuosa, las glándulas salivales menores se encuentran separadas por mayor cantidad de tejido conectivo fibroso laxo y denso (TC), esto provoca disminución del tamaño de los acinos glandulares y el número de células mioepiteliales, así como también menor cantidad de mucina (M).

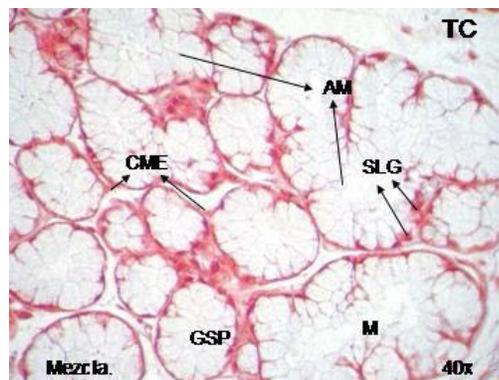
Fig. 39. T.M.

Fig. 39. Fructuosa



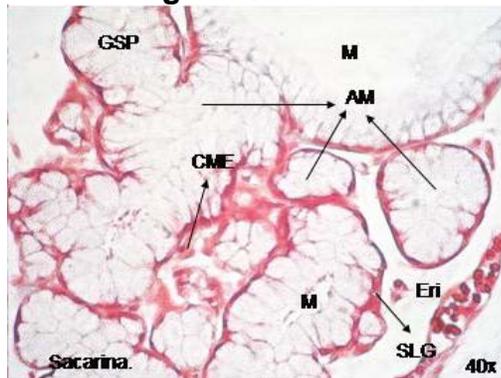
Las ratas que consumieron la mezcla de Acesulfame y Aspartame se presentaron glándulas salivales menores palatinas (GSP) de menor tamaño, el número de acinos mucosos (AM) es mayor, e igual número de semilunas serosas (SLG). La cantidad de mucina (M) es similar y se puede localizar células mioepiteliales (CME) en mayor cantidad. El tejido conectivo (TC) se encuentra laxo. **Fig. 40.T.M.**

Fig. 40. Mezcla de Aspartame y Acesulfame.



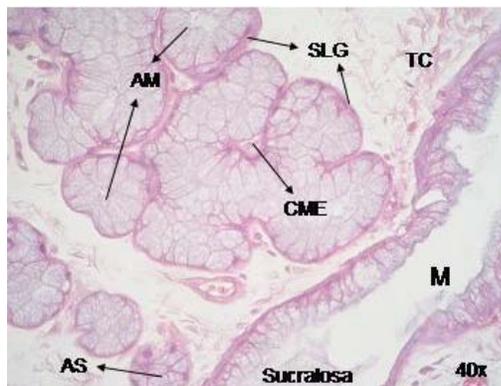
En el grupo de la Sacarina, las glándulas salivales (GSP) tienen un mayor tamaño. Los acino mucosos (AM) son mayoría, con mayor mucina (M), las células mioepiteliales (CME) se encuentran rodeando los acinos de las glándulas. Se observan acinos de forma fusiforme, delgadas y alargadas, con semilunas serosas (SLG) y dentro del estroma existen vasos sanguíneos. **Fig. 41. T.M.**

Fig. 41 Sacarina.



Las ratas que consumieron Sucralosa se observaron glándulas salivales palatinas de mayor tamaño, con mayor contenido de mucina (M) se encontraron semilunas serosas (SLG), el estroma contiene tejido conectivo (TC) laxo, y pocas células mioepiteliales (CME). En este corte se puede observar un acino seroso (AS). **Fig. 42. H&E.**

Fig. 42. Sucralosa.



Cuadro 5. Comparación de los resultados de glándulas salivales menores palatinas.

	Control	Acesulfame	Aspartame	Mezcla	Azúcar	Fructuosa	Sacarina	Sucralosa
Acinos Mucosos.	Se observan 5	Mas que las de control	Menos que las de control	Mas que las de control	Más que las de control.	Menos que las de control.	Más que las de control.	Menos que las de control.
Acinos Serosos.	No se observan	No se observan	No se observan	No se observan	No se observan	No se observan	No se observan	Se observa 1
Tamaño de acinos mucosos.	Normal	-	+	-	=	-	+	+
Mucina.	No abundante.	-	+	=	=	-	+	+
Células Mioepiteliales	Pocas	+	+	+	=	-	-	=
Semilunas de Gianuzzi.	+Marcadas	+ Marcadas	+ Marcadas	+ Marcadas	+ Marcadas	+ Marcadas	+ Marcadas	+ Marcadas
Estroma.	Tej. Conectivo Laxo.	Tej. Conectivo Laxo.	Tej. Conectivo Laxo.	Tej. Conectivo laxo.	Tej. Conectivo Denso.	Tej. Conectivo Laxo y Denso.	Tej. Conectivo laxo.	Tej. Conectivo laxo.
Eritrocitos.	No se observan	No se observan	No se observan	No se observan	Se observan	Se observan	Se observan	No se observan
Conducto Salival.	Se observa	No se observa	No se observa	No se observa	No se observa	Se observa	No se observa	No se observa
Adipocitos.	No se observa	Se observa	No se observa	No se observa	Se observa	No se observa	Se observa	No se observa

Acotaciones.

+	Existe un mayor tamaño de los acinos o mayor volumen de mucina, y un mayor número de células mioepiteliales y semilunas de Gianuzzi a comparación con el control.
-	Existe un menor tamaño de los acinos, menor volumen de mucina, y un menor número de células mioepiteliales y semilunas de Gianuzzi a comparación con el control.

14. DISCUSIÓN.

Desde el inicio de la década de los 70's se ha debatido sobre posibles efectos nocivos de la ingesta de los edulcorantes artificiales, cuando un estudio en animales reportó un aumento en la incidencia de cáncer en más de una generación de roedores tratados con Sacarina¹⁹, algunos estudios epidemiológicos, encontraron en vejiga asociación con riesgo de este cáncer en humanos.²⁰ Así mismo con referencia a el Aspartame, un estudio en 900 ratas tratadas con dosis variables de este edulcorante (0 a 100 000 p.p.m.) seguido hasta la muerte natural de los roedores encontró un exceso aparente de linfomas.²¹ Cabe, sin embargo señalar que las ratas con Aspartame en su dieta, vivieron más que las no tratadas, por lo que éste aparente exceso de linfomas puede deberse simplemente a la edad avanzada de los animales.

También se han reportado excesos inconsistentes de lesiones con displasia o atíпия celular, pero estos no han sido consistentes ni heterogéneos y sin resultados significativos.²²

Bosetti C.²³ reporta que no se puede sustentar que exista riesgo de neoplasias comunes en la población Italiana con el uso de los edulcorantes artificiales (incluyendo al Aspartame), en referencia con algunos estudios epidemiológicos que asocian la ingesta de Sacarina y cáncer de vejiga en humanos concluyendo que el efecto carcinogénico de la Sacarina es específico en las especies.

En nuestro estudio, que cabe señalar duró 103 días no observamos ningún cambio histológico en las estructuras del paladar que pudieran sugerir alguna displasia o atíпия celular, sin embargo si observamos cambios en los botones gustativos que pudieran tener alguna repercusión en el gusto o al paladear alimentos, lo que es consistente con reportes aun no fundamentados, en que

la ingesta de bebidas adicionadas con edulcorantes artificiales modifican la percepción de sabor de los alimentos. Los resultados de las observaciones de los lotes a largo plazo (en curso actualmente) podrán dar información al respecto.

Los estudios que realiza la Facultad de Química en los órganos viscerales complementaran esta información, así como los estudios en lengua y glándulas salivales mayores que nosotros reportaremos de los lotes aun en estudio.

En lo referente a la presencia de adipositos en el parénquima de los botones gustativos haremos referencia a reporte de Kimber et. al.²⁴ que manifiesta aumento en la adiposidad visceral y lípidos en humanos que consumieron bebidas endulzadas con fructuosa, no encontramos estudios referentes a los botones gustativos, por lo que únicamente podemos considerar que Aspartame, Fructuosa, Azúcar, Sucralosa y Sacarina posiblemente indujeron a la acumulación de adipositos en los botones gustativos, que de comprobarse este hecho podría explicarse la disminución en la capacidad gustativa reportada.

Por otro lado Levin GV et.al.²⁵ menciona que la restricción en la ingesta de energía aumenta la expectativa de vida y reduce la incidencia de enfermedades en humanos, aun cuando las reducciones que reporta no son aceptables para el humano, se considera que el uso de los edulcorantes artificiales puede reducir la ingesta de energía, podemos especular que si se reduce el sentido del gusto (por la atrofia de los botones gustativos), entonces posiblemente se reduzca la cantidad de alimento ingerido (volumen), aun cuando esto también influya en la sensación de saciedad.

La cantidad de líquido ingerido también se modifica, Light e. al.²⁶ concluye que la cantidad de líquido ingerido decrece a medida que se aumenta la intensidad del dulzor en animales, lo que resulta un aumento en la cantidad de energía ingerida, aumentando la cantidad de adipocitos, y si consideramos que el tejido adiposo se reconoce ahora como un órgano endocrino, capaz de secretar numerosas adipocinas que influyen en la homeostasis de la energía.¹⁸

Resulta importante señalar que la cavidad bucal puede tener un papel mucho más importante, que no ha sido explorado en lo que al uso e ingesta de edulcorantes artificiales se refiere.

15. CONCLUSIONES.

Este estudio pertenece a una línea experimental realizada en conjunto con la Facultad de Química. Los resultados aquí descritos sugieren que en el consumo de edulcorantes produce cambios histológicos, aunque estos cambios no son significativos para poder pensar en una displasia o una atíпия celular. Este estudio ha proporcionado información sobre los edulcorantes y su afecciones, así como, cambios ha nivel bucodental, la línea experimental “Impacto de los edulcorante naturales y artificiales en un modelo animal en el desarrollo de la obesidad y sus implicaciones metabólicas” (en proceso con una duración de 9 meses), ha sugerido que en 3 meses, se observaron cambios histológicos a nivel del paladar.

Los cambios histológicos en la mucosa del paladar fueron significativos como el grosor del epitelio estratificado, y el grosor de estrato córneo, con lo cual podemos suponer la pérdida de apetito por el consumo de estas sustancias, así mismo el epitelio y estrato córneo disminuido se dio en todos los edulcorantes con excepción de azúcar, en el cual la mucosa no presentó ningún cambio, el Aspartame y el Acesulfame fueron los edulcorantes con mayores cambios del grupo variando el grosor del epitelio, el cual se encontró mas disminuido que en todos los demás edulcorantes.

Las glándulas salivales menores palatinas fueron las estructuras con mayores cambios histológicos, el más significativo fue el tamaño de los acinos mucosos y cantidad de mucina dentro de los acinos, en los cuales los acinos mucosos de Aspartame, Sacarina y Sucralosa presentaron mayor cantidad de mucina.

En los botones gustativos los cambios fueron muy variados entre todos los edulcorantes, los más comunes fueron los tamaños del botón, el epitelio con edema intracelular y la presencia de adipositos.

El edulcorante con mayores cambios histológicos fue la Sacarina. También se observaron células adiposas dentro de los botones del Acesulfame, Fructuosa, Azúcar, Sacarina y Sucralosa.

16. FUENTES DE INFORMACIÓN.

1. Jiménez Hernández M. E., **Estudio Bibliográfico de los Edulcorantes de Alta Potencia y su metabolismo.** Tesis Facultad de Química UNAM, México DF. 2008 pp. 1-177
2. Gongoita, XV Concurso Universitario “Feria de las Ciencias”. **Edulcorantes Artificiales.** pp. 35.
3. Peña Guevara L. G., López Torres L. D., **Plan estratégico para la creación de una empresa dedicada a la producción y comercialización de edulcorante a base de Stevia.** Pontificia Universidad Javeriana Facultad de Ingeniería. Diciembre 2004. pp. 125.
4. Castro Carrasco R. E., Trabajo Escrito Vía cursos de Educación Continua. **Manual de Edulcorantes.** Facultad de Química UNAM, México D.F. 2001. pp. 1-58.
5. González Filomeno E., **Efecto Biológico de la adición de Fructuosa Sacarosa, Sucralosa o Aspartame al agua de beber mediante su suministro a ratas de laboratorio.** Tesis. Facultad de Química UNAM: México 2007. pp. 1-84.
6. Pérez Cruz E., Serralde Zúñiga A. E., Meléndez Mier G., **Efectos benéficos y deletéreos del consumo de fructuosa.** Rev. de Endocrinología y Nutrición Medigraphic, 2007, 15 pp. 67-74.
7. Bautista Justo M., Barboza Corona J.E., Gamiño Sierra Z., Alanís M. G., **Alimentos bajos en energía: ¿Qué es lo que debemos saber de ellos?.** Acta Universitaria. 2005, 15 numero 03. pp. 25-33.
8. **www.sssa.god.mx.**
9. Wüst M., **Seguridad del Aspartame.** Actualización en Nutrición. 2007, 8 numero 1. pp. 10-22.
10. Solano, J.C. Badilla, B., **Efectos secundarios de la Sacarina.** Centro de Información de Medicamentos (CIMED). Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica. pp.57-58.
11. Barianni Rodero A., Souza Rodero L., Azoubel R. **Toxicity of sucralose in humans: A review.** *Int. J. Morphol.*, 27(1):239-244, 2009. pp.239-244.
12. Regina R., **La cavidad bucal del nacimiento a la infancia: Desarrollo, patologías y cuidados.** Perinatología y Reproducción Humana. Abril-Junio, 2009 Volumen 23, Número 2 pp. 82-89.

13. Lagraña R., Camacho Verna; **Importancia del desarrollo fetal del hueso maxilar en la conformación de la arcada alveolodentaria superior y la bóveda palatina. Implicancias Odontológicas.** Catedral de Anatomía General, Fac. de Odontología UNNE. pp.1-4.
14. James K. Avery, **Principios de Histología y Embriología Bucal con orientación clínica.** Editorial Mosby Elsevier, 3° Edición. España 2007. pp.51-62.
15. Geneser F., **Histología.** 4° Edición, Ed. Médica Panamericana 1997. pp.467
16. **EL Financiero,** Salud, México, 24 de Septiembre del 2009.
17. Vargas Muñoz R., **Sufre sobre peso y obesidad el 70% de los mexicanos.** Crónicas México 27 de Septiembre de 2009.
18. Martínez Moreno A. G., López Espinoza A., Díaz Reséndiz F.J. **Consumo de soluciones endulzadas en ratas albinas: sabor vs calorías.** Psicothema 2009. Vol. 21, nº 2, pp. 191-198.
19. Weihrauch M. R., Diehl V. **Artificial sweeteners-do they bear a carcinogenic risk?** Ann. Oncol. 2004; 15 pp. 1460-1465.
20. Amstrong B, et.al. **Bladder Cancer Mortality in Diabetics in Relation to Saccharin Consumption.** Br. J Prev Soc Med 1975; 29: pp. 73-81.
21. Soffriti M. et. al. **First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effect of aspartame in the feed of Sprague-Dawley rats..** Environ Health Perspect. 2006; 114: pp. 379-385.
22. S. Gallus et.al. **Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case control studies.** 2007 Annals of Oncol 18: pp. 40-44.
23. Bosetti C. et.al. **Artificial Sweeteners and the risk of Gastric, Pancreatic and Endometrial Cancers in Italy.** Cancer Epidemiol Biomarkers Pre 2009; 18 (8) pp. 2235-2238.
24. Kimber L. et. al. **Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweeened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight.** J. Clin. Invest.2009; 119: 1322-1333
25. Levin GB. et.al. **Sugar substitutes: their energy values, bulk characteristics, and potential health benefits.** 1995 Am J Clin Nutr: 62(suppl) pp.1161s-1168s.
26. Light et. H R et.al **The Type of Caloric Sweetener Added to Water Influences Weight Gain, Fat Mass, and Reproduction in Growing**

Sprague-Dawley Female Rats. J Soc for Exp Biology and and Medicine
2009; (43):pp. 651-660.

17. ANEXO 1. Cronograma del Seminario de Patología Bucal.

