

54  
24.



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

**ASPECTOS METABOLICOS, ECONOMICOS Y  
LEGALES DE IMPORTANCIA DEL ASPARTAME  
COMO EDULCORANTE NO CALORICO  
(REVISION BIBLIOGRAFICA)**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
MARIA MARGARITA PEREZ CALDERON**

**ASESORA: O.F.B. MARTHA PATRICIA ZURIGA CRUZ**

**CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA: Aspectos metabólicos, económicos y legales de importancia del Aspartame como edulcorante no calórico. (Revisión bibliográfica)

que presenta la pasante: María Margarita Pérez Calderón  
con número de cuenta: 7829535-1 para obtener el TITULO de Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
Cuautitlan Izcalli, Edo. de Méx., a 23 de mayo de 1995.

PRESIDENTE	<u>I.B.C. Francisco Montiel Rosa</u>	
VOCAL	<u>C.E.B. Ma. Esther Revuelta Miranda</u>	
SECRETARIO	<u>C.E.B. Martha Patricia Zúñiga Cruz</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>en C. Francisco López Mejía</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>C.E.B. Gabriela Sacalante Reynoso</u>	

**A mi asesora Q.F.B. Martha Patricia Zúñiga Cruz agradezco profundamente su valiosa colaboración y tenaz apoyo para la elaboración de este trabajo, el cuál marca una importante etapa en mi vida.**

**A los profesores: Q.F.B. Ma. Esther Revuelta Miranda, I.B.Q. Francisco Montiel Sosa, Q.F.B. Gabriela Escalante Reynoso y M. en C. Francisco López Mejía por su colaboración en la revisión de esta tesis.**

**Al Q.F.B. Manuel Alberto Mamufo Martínez por su amable ayuda en computación y elaboración de figuras**

**A mis padres Rosario Calderón Rodríguez y Benjamín Pérez Villa por haberme prodigado la existencia y por sus sacrificios y esfuerzos para salir adelante en la vida. En recuerdo a su memoria.**

**A mi esposo Ignacio Alvear Hernández por su importante colaboración en la recopilación de artículos y por su amor apoya y comprensión.**

**A mi hijo Ulises Ariel Alvear Pérez por ser un fuerte aliciente en esta empresa la cuál inicié antes de su llegada.**

## Í N D I C E

Índice de Tablas.....	1
Índice de Figuras.....	2
Abreviaturas.....	4
Resumen.....	7
Justificación.....	9
1.0 INTRODUCCIÓN.....	10
2.0 OBJETIVOS.....	12
2.1 Objetivo General.....	12
2.2 Objetivos Particulares.....	12
3.0 TEORÍA DEL SABOR.....	14
4.0 DEFINICIÓN DE EDULCORANTE.....	21
5.0 ASPARTAME.....	24
5.1 Propiedades fisicoquímicas.....	24
5.2 Origen.....	25
5.3 Síntesis química.....	27

5.4	Síntesis enzimática.....	28
5.5	Estabilidad.....	33
5.6	Estabilidad del aspartame en seco a diferentes temperaturas.....	34
5.7	Estabilidad del aspartame en solución.....	35
6.0	<b>METABOLISMO DEL ASPARTAME.....</b>	<b>40</b>
6.1	Biosíntesis normal de tirosina.....	41
6.2	Biosíntesis normal de catecolaminas.....	44
7.0	<b>ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD.....</b>	<b>46</b>
7.1	Ingesta de aspartame durante la lactancia.....	47
7.2	Niños de un año.....	49
7.3	Tolerancia de aspartame por niños y adolescentes sanos.....	51
7.4	Adultos.....	51
7.5	Caries dental y aspartame.....	52
7.6	Aspartame en diabetes mellitus.....	53
7.7	Efecto de la ingesta de aspartame sobre el apetito y el control de peso.....	55
7.8	Aspartame en pacientes con enfermedades hepáticas estables debidas al alcohol.....	56
7.9	Ingesta de aspartame en niños con disfunción cerebral mínima... ..	58
7.10	Fenilcetonuria.....	59
7.11	Aspartame en el embarazo.....	64
	7.11.1 Ácido aspártico.....	64
	7.11.2 Metanol.....	64
	7.11.3 Fenilalanina.....	65
7.12	Ingesta de aspartame por fenilcetonúricos (sin tratamiento).....	71
7.13	Urticaria inducida por aspartame.....	71

7.14 Predicciones de desarrollo neurotóxico relacionado con aspartame.....	72
7.15 Aspartame y dolor de cabeza.....	73
7.16 Cultivos celulares y aspartame.....	74
7.17 Aspartame por periodos largos.....	75
7.18 Aspartame y epilepsia.....	76
8.0 PRODUCCIÓN Y CONSUMO DE EDULCORANTES.....	77
9.0 REGLAMENTO PARA EL CONSUMO DE EDULCORANTES.....	85
10.0 DISCUSIÓN.....	91
11.0.- CONCLUSIONES.....	95
12.0.-BIBLIOGRAFÍA.....	97



**ÍNDICE DE TABLAS**

1.-Clasificación de edulcorantes en base a su riqueza calórica.....	22
2.-Poder edulcorante aproximado de algunos compuestos, relativo a la sacarosa = 1 .....	26
3.-Concentración de aspartato en diferentes muestras.....	48
4.-Concentración de fenilalanina en diferentes muestras.....	48
5.-Concentración de tirosina en diferentes muestras.....	48
6.-Concentraciones plásmaticas de aspartato a diferentes dosis.....	49
7.-Concentraciones plásmaticas de fenilalanina a diferentes dosis.....	50
8.-Concentraciones plásmaticas de metanol a diferentes dosis .....	50
9.-Glucosa en plasma en mg/dl en ayuno después de la administración de apartame.....	54
10.-Glucosa en plasma en mg/dl 2 horas postprandiales después de la administración de apartame.....	54
11.-Frecuencia de fenilcetonuria en diversos países.....	61
12.- Concentración de fenilalanina en personas normales y heterocigotas para la fenilcetonuria a diferentes dosis.....	67
13.-Principales países productores de sacarosa, producción y consumo estimado para 1985-1986 Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA).....	78
14.-Producción mundial de jarabes fructosados (miles de toneladas en base seca).....	78
15.-Productos alimenticios con valores máximos de apartame.....	90

**ÍNDICE DE FIGURAS**

1.-Dibujo de la superficie dorsal de la lengua.....	15
2.-Funciones sápidas AH y B de compuestos dulces y funciones correspondientes sobre los receptores del sabor.....	18
3.-Tercer punto de unión lipofílico en la molécula dulce.....	19
4.-Estructura del aspartame.....	24
5.-Síntesis química del aspartame.....	28
6.-Síntesis de dipéptidos mediante la aminoacil-t-RNA sintetasa.....	30
7.-Síntesis de aspartame por ADN recombinante.....	32
8.-Estructura del aspartame y su conversión a diferentes productos en medio acuoso.....	34
9.-Descomposición de aspartame en seco a diferentes temperaturas.....	35
10.-Estabilidad del aspartame a 25 °C.....	36
11.-Cambios de estabilidad del aspartame en solución acuosa a diferente pH y a 40 °C con respecto al tiempo.....	37
12.-Cambios de estabilidad del aspartame en solución acuosa a diferente pH y a 55°C con respecto al tiempo.....	38
13.-Cambios de estabilidad del aspartame en solución acuosa a diferente pH y a 80 °C con respecto al tiempo.....	38
14.-Catabolismo del aspartame.....	42
15.-Metabolismo normal de la fenilalanina.....	43
16.-Biosíntesis normal de catecolaminas.....	45
17.-Metabolismo de la fenilalanina en caso de fenilcetonuria.....	63

18.-Escala de fenilalanina materna con respecto a las posibles afecciones neonatales.....	66
19.-Concentraciones plasmáticas de fenilalanina después de la ingestión de 10 mg/kg de aspartame.....	68
20.-Contenido de fenilalanina en los alimentos.....	69
21.-Distribución del consumo de edulcorantes en Estados Unidos.....	79
22.-Consumo de edulcorantes no calóricos en Estados Unidos equivalentes en sacarosa.....	81

## ABREVIATURAS

<b>Å</b>	angstrom
a.C.	antes de Cristo
ADN	ácido desoxirribonucleico
AMP	adenosín monofosfato
AP	aspartilfenilalanina
APM	aspartame
ATP	adenosín trifosfato
C	carbono
°C	grado centígrado
CEE	Comunidad Económico Europea
CEPAL	Comisión Económica para América Latina y el Caribe de la Naciones Unidas
CI	coeficiente intelectual
CK	ciclo de Krebs
Co	company
COLCYT	Comisión Latinoamericana de Ciencia y Tecnología
Corp.	corporación
CV	capital variable
CYTED-D	Ciencia y Tecnología para el Desarrollo
DCP	dicetopiperazina
DL50	dosis letal 50
E.	Escherichia
FDA	Food and Drug Administration

FCU	fenilcetonuria
g	gramos
g/kg	gramo por kilogramo
H	hidrógeno
HFCS	Hig Fructose Com Syrup (Jarabe de malz con alto contenido de fructosa)
HSC	Holland Sweetener Corporation
IDA	ingesta diaria admitida
IDDM	diabetes mellitus insulino dependiente
Inc	incorporation
Kcal/g	kilocalorias por gramo
l	litro
LHD	deshidrogenasa láctica
mg	miligramos
mg/dl	miligramos por decilitro
mg/l	miligramo por litro
mg/ml	miligramos por mililitro
mg /kg	miligramo por kilogramo
mkg	miligramos por kilogramo de peso corporal
ml	mililitros
mM	milimol
$\mu\text{mol/dl}$	micromol por decilitro
NAD <sup>+</sup>	nicotinamida adenin dinucleótido (forma oxidada)
NADH	nicotinamida adenin dinucleótido (forma reducida)
NADP <sup>+</sup>	fosfato de nicotinamida adenin dinucleótido (forma oxidada)
NADPH	fosfato de nicotinamida adenin dinucleótido (forma redicida)
NoIDDM	diabetes mellitus <u>no</u> insulino dependiente

<b>OEA</b>	<b>Organización de los Estados Americanos</b>
<b>Pd</b>	<b>paladio</b>
<b>pH</b>	<b>concentración de iones hidrógeno</b>
<b>PPi</b>	<b>pirofosfato inorgánico</b>
<b>PSE</b>	<b>Índice sistémico portal encefalohepático</b>
<b>RNA</b>	<b>ácido ribonucleico</b>
<b>t-RNA</b>	<b>ácido ribonucleico de transferencia</b>
<b>S.A.</b>	<b>sociedad anónima</b>
<b>SNC</b>	<b>sistema nervioso central</b>
<b>s</b>	<b>segundos</b>
<b>sp</b>	<b>sin especie</b>
<b>t</b>	<b>tonelada</b>
<b>t/ha</b>	<b>tonelada por hectárea</b>
<b>USDA</b>	<b>United States Department of Agriculture</b>
<b>Z</b>	<b>cloruro de carbobenzoxilo</b>

## RÉSUMEN

Se presenta una recopilación de información bibliográfica sobre el edulcorante intenso aspartame.

La principal hipótesis del mecanismo del sabor dulce es la de Shallenberger y Acree la cuál se basa en los enlaces de hidrógeno de la papila gustativa con el compuesto dulce, ahí se deriva una respuesta al sabor dulce, esta idea fue ampliada introduciendo el concepto de un tercer punto lipofílico de unión en la molécula dulce. Aunque actualmente se acepta esta hipótesis se piensa que en la membrana de las células gustativas hay varios tipos de receptores y por lo tanto varios conjuntos estereoquímicos del dulzor.

El aspartame es un edulcorante sintético intenso con un dulzor de 180-200 mayor que la sacarosa quien reúne la mayoría aunque no todas las características de un edulcorante ideal.

El dipéptido éster de metilo L-aspartil-L-fenilalanina, agente edulcorante bajo en calorías (4 Kcal / g), polvo blanco, cristalino, inodoro, fue descubierto accidentalmente en diciembre de 1965 por James M. Schlatter

Este edulcorante se ha venido sintetizando químicamente mediante el método clásico. Y por síntesis enzimática con la enzima fenilalanina amonioliasa; con la enzima aminotransferasa; mediante temolisina inmovilizada; con enzima aminoacil-t-RNA sintetasa y por medio de ADN recombinante.

La estabilidad del edulcorante se ve limitada a temperaturas altas ya que contiene un eslabón éster el cuál bajo ciertas condiciones de humedad y temperatura puede hidrolizarse al dipéptido aspartilfenilalanina o

ciclohidrolizarse y producir dicetopiperazina para finalmente hidrolizarse en ácido aspártico y fenilalanina.

La estabilidad del dipéptido en solución está en función de tres factores: pH, temperatura y tiempo, presentando una importante estabilidad a 25 °C en un rango de pH entre 3.0 y 5.0, advirtiéndose una importante caída de estabilidad a diferente pH.

Este endulzante es hidrolizado de manera intracelular en ácido aspártico, fenilalanina y metanol siendo la fenilalanina precursor directo de la tirosina paso muy importante y consecuentemente la formación de catecolaminas.

La investigación de este edulcorante sobre estudios de toxicidad se realizó sobre estadios sanos de diferente individuos así como en diversas patologías entre las que se pueden mencionar Diabetes mellitus, pacientes con control de peso, fenilcetonuria, disfunción cerebral mínima, urticaria, desarrollo neurotóxico, dolor de cabeza, cultivos celulares, entre otros.

El edulcorante sintético más común hasta finales de los 70's era la sacarina, casi con un siglo en el mercado esta siendo desplazada por el dipéptido aspartame. La marcada tendencia de disminuir el consumo de sacarosa repercute notablemente en la economía de México.

La ingesta diaria admitida de aspartame autorizada por corporaciones legales es de 50 mkp. Y la venta de este debe apearse a reglamentos como aparecer en la lista de ingredientes indicando la cantidad que contiene y con la clara recomendación de no ser utilizado por fenilcetonúricos ya que contiene fenilalanina.



## JUSTIFICACIÓN

El consumo de azúcar se ha ampliado de manera importante en los últimos cincuenta y cinco años y hoy alcanza cifras muy elevadas en ciertos países industrializados sobre todo en los Estados Unidos donde se supera la cifra de 140 g de azúcar por día causando diversos problemas orgánicos, entre los que la obesidad no es mas que el aspecto mas visible por lo que desde hace mas de cuarenta años se iniciaron investigaciones inclinadas a conseguir alimentos de bajas calorías . De este imperativo nació la utilización de edulcorantes no nutritivos pero con una creciente necesidad de comprobar su inocuidad.

El interés que presentan los edulcorantes artificiales se basa en el hecho de que no interfieren en el metabolismo de la glucosa, ya sea normal o patológico pero su mayor inconveniente reside en su toxicidad potencial lo que ha derivado en severas polémicas por la diversidad y a veces disparidad en conclusiones . Por todo ello y mientras prosiguen las experiencias y se profundiza en las investigaciones, las autoridades sanitarias proceden con buena dosis de prudencia. A medida que pasa el tiempo se investigan nuevos edulcorantes previendo efectos toxicológicos y asignándoles una ingesta diaria admitida (IDA) temporal.

En el presente trabajo se realizó una recopilación de estudios en los cuales se investigó la inocuidad del edulcorante apartame del cual me ocupa esta revisión.

## 1.0 INTRODUCCIÓN

Desde tiempos inmemoriales el hombre ha buscado saborear sustancias dulces. Los recién nacidos muestran ya una preferencia a lo dulce que contrasta con su indiferencia a lo salado y su rechazo a lo amargo. Probablemente el primer edulcorante empleado como tal fue la miel de abeja. Al menos de este se tienen referencias que datan de hace más de 20 000 años, en una pintura rupestre de una cueva encontrada en Arana, España, en donde se muestra a un hombre recogiendo miel de un panal. Además también mas recientemente se tiene otra referencia de la miel y la sacarosa en un pergamino de abedul, el cuál data aproximadamente de 375 años después de Cristo, encontrado en ruinas arqueológicas en el interior de un templo Budista en China(21, 32).

Sin embargo anterior a esta última referencia varios oficiales de Alejandro de Macedonia en 327 antes de Cristo en la India, dieron cuenta de la existencia de un tipo de caña que producía miel sin la intervención de abejas, además de que esta producía una bebida embriagante aunque la planta no producía fruta.

A lo largo de los siglos el azúcar se apreció como un lujo para la preparación de bebidas.

Su uso fue paralelo a la creciente demanda del café, té y chocolate (32).

El cultivo de caña de azúcar se extendió rápidamente a lo largo del siglo XVI en Brasil y el oeste de la India, donde el azúcar llegó a ser la primera fuente de producción de ron. En 1747, Marggral descubrió cristales de

sacarosa en remolachas rojas y sugirió estas como una fuente de azúcar comercial.

Los azúcares representan la forma más común y conocida de los edulcorantes, encontrándose en frutas, vegetales, miel y leche constituidos por carbohidratos (polisacáridos) y que deben desdoblarse hasta azúcares simples para ser asimilados por el organismo siendo la glucosa y fructosa los más comunes.

La sacarosa comúnmente conocida como azúcar de mesa es un disacárido constituido por glucosa y fructosa, extraído de la caña de azúcar y de la remolacha.

Hay muchos otros edulcorantes que son proteínas, alcoholes y otros muchos no nutritivos como el aspartame edulcorante no nutritivo del cuál interesa principalmente esta recopilación bibliográfica (32).

En base al amplio mercado presente en la actual década con respecto al aspartame en comparación al azúcar, se han desencadenado una serie de investigaciones sobre este edulcorante sintético no nutritivo.

## **2.0 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo general**

Estudiar al aspartame realizando una recopilación bibliográfica desde el punto de vista químico, señalando sus propiedades fisicoquímicas, metabolismo y efectos que provoca al ser utilizado como un sustituto del azúcar, así como conocer los aspectos económicos y legales de este edulcorante para que exista una investigación completa del aspartame.

### **2.2 Objetivos particulares**

2.2.1 Recopilar las propiedades fisicoquímicas del aspartame y sus métodos de obtención a través de la búsqueda de datos documentales para proporcionar mayor información al lector.

2.2.2 Investigar el metabolismo del dipéptido en la especie humana, la ingesta diaria admitida apoyada por organismos legales y las reglas para su venta y consumo con el propósito de evitar problemas toxicológicos.

2.2.3 Visualizar el panorama económico de la industria azucarera cuando se consume un edulcorante no calórico en lugar del tradicionalmente usado, haciendo énfasis en el papel que el aspartame tiene en la actualidad como sustituto del azúcar en dietas no calóricas.

**2.2.4 Analizar la relación del consumo continuo de aspartame en pacientes sanos y en diversas patologías señalando los efectos que pudiera provocar con la finalidad de establecer posibles efectos adversos.**

### 3.0 TEORÍA DEL SABOR

El gusto es una función sensitiva que reside principalmente en las papilas gustativas de la boca pero a la que también contribuyen el sentido del olfato, las sensaciones táctiles de la boca y las sensaciones de dolor (45).

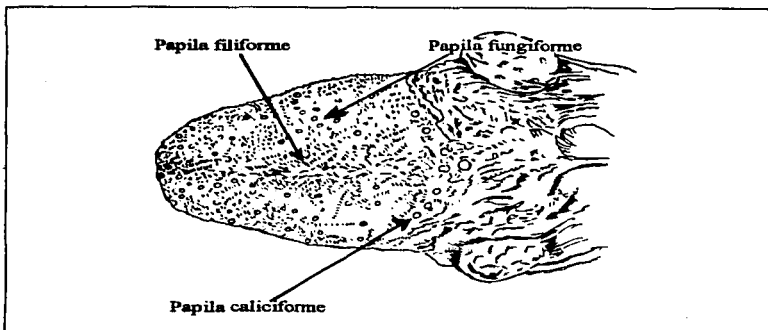
En los seres humanos los órganos del gusto aparecen en el tercer mes de vida intrauterina (31).

La vida de las papilas gustativas es limitada y se renuevan aproximadamente cada 210 horas (18).

El número total de papilas gustativas en el recién nacido es muy grande y disminuye gradualmente con la edad desapareciendo primero del dorso de la lengua y luego de la punta (18,31)

Los receptores del gusto son quimiorreceptores estimulados por sustancias químicas disueltas en un medio líquido que baña la boca (1, 20, 28).

Los botones gustativos que son los órganos sensoriales para el gusto, son cuerpos ovoides que miden de 50-70 micrómetros. Cada botón esta hecho de células de sostén y de células ciliares o receptoras las cuáles presentan cilios que se proyectan en el poro gustativo, abertura que se encuentra en la superficie epitelial del botón gustativo. Estos botones gustativos están situados en la mucosa anterior y posterior de la epiglottis, la pared posterior de la faringe, en todo el velo del paladar y sus pilares anteriores excepto la úvula (20, 31).



*Figura 1 Dibujo de la superficie dorsal de la lengua (26).*

En el hombre se presentan tres tipos de papilas.

a.- Papilas fungiformes, son estructuras más delgadas en su base, con la parte superior dilatada y uniformemente redondeada, se encuentran en mayor número en la punta y los bordes de la lengua. No son tantas como las papilas filiformes entre las cuales se encuentran distribuidas.

b.- Las papilas caliciformes o circunvaladas son estructuras prominentes y se encuentran de siete a doce, distribuidas a lo largo de la línea en forma de V, en la parte posterior de la lengua.

Las papilas caliciformes presentan hasta 100 botones gustativos, usualmente situados a lo largo de sus lados mientras que las papilas fungiformes solo tienen 5 botones gustativos por papila localizados en la parte superior de esta (20, 26, 28).

c.-Las papilas filiformes son estructuras relativamente altas, estrechas de forma cónica, son muy numerosas y se distribuyen en el dorso de la lengua. Las pequeñas papilas filiformes generalmente no contienen botones gustativos (20, 26, 28).

Por medio de experimentos se ha demostrado que en el ser humano existen cuatro sabores básicos: dulce, agrio o ácido, amargo y salado y que todos los demás sabores son combinaciones diferentes de ellas y del receptor olfatorio (1, 20, 28, 45).

Las sustancias amargas son degustadas en la parte posterior de la lengua; las agrias o ácidas a lo largo de los bordes; las dulces en la punta y las saladas en la parte anterior del dorso. Las cuatro modalidades pueden reconocerse en la faringe y la epiglotis (18, 20, 28, 31).

Los botones gustativos no difieren histológicamente en las diferentes áreas pero se ha demostrado la diferencia fisiológica de botones gustativos que responden sólo a estímulos amargos, mientras que otros responden únicamente a los salados, o los dulces, o bien a los agrios. Algunos responden a mas de una modalidad de estímulo y algunos a las cuatro (20).

Sin embargo, ocurre una superposición muy importante. El tiempo entre estimulación y percepción es mas corto para el gusto que para cualquier otro sentido  $1.5-4 \times 10^{-3}$  s .

Hay diferencias temporales entre los gustos; por ejemplo la respuesta a una sustancia salada, es mucho más rápida que a una amarga. Se ha visto que el movimiento de la lengua consigue mayor sensibilidad gustativa, probablemente porque al cambiar de modo continuo la concentración del estímulo que se ejerce sobre las células del gusto, se evita una adaptación rápida (18).



A diferencia del sabor ácido, causado por sustancias liberadoras de hidrogeniones, y del sabor salado producido por compuestos salinos iónicos, el sabor dulce no se puede asociar a ninguna función química concreta, pues lo presentan sustancias tan diversas como carbohidratos, amidas, ácidos sulfónicos, ésteres, aminoácidos, flavonoides, sales inorgánicas de plomo y berilio (20, 45)

Han sido numerosas las teorías que han intentado explicar el sabor dulce de las sustancias. Probablemente la primera teoría sobre el dulzor de la que se tiene constancia sea la de Teofrasto en el siglo III a. C., que en su obra "De sensibus" y atribuyendo la idea de Demócrito siglo V a. C., indica que el dulzor se debe a "pequeñas moléculas redondas"(45).

Una antigua teoría desarrollada para explicar el mecanismo de la percepción del gusto, conocida como "teoría de la especificidad", afirma que determinado estímulo reacciona con un receptor específico cuyas fibras nerviosas conducen a una región específica del sistema nervioso central (SNC) y que las regiones son diferentes según los distintos tipos de receptores. La hipótesis más reciente, "la teoría de los patrones" dice que todos los receptores, aunque no sean iguales, lo son en cuanto responden a todos los estímulos gustativos(18).

Mas tarde se intentó explicar el sabor dulce en base a la actividad enzimática. Aunque probablemente todas las sustancias sápidas, deben tener cierta solubilidad en agua, hay bastantes sustancias lipofílicas mucho más dulces que los azúcares hidrofílicos (45).

La hipótesis de Shallenberger y Acree 1967 para explicar el mecanismo del sabor dulce es la principal y se basa en los enlaces de hidrógeno (18, 45). Un compuesto dulce con átomos electronegativos A y B, con un átomo de hidrógeno covalente unido a A, presumiblemente forma enlaces de puente

de hidrógeno recíprocos con un receptor de estructura similar en las papilas gustativas y de ahí se deriva una respuesta al sabor dulce. En la figura 2, AH representa cualquiera de los grupos dadores de protones, mientras que B es un grupo funcional aceptor de protones de los tipos señalados debajo de dicha figura. El espacio AH y el B deben ser por lo menos,  $3\text{Å}$  agnstroms, de otra manera el puente de hidrógeno intramolecular entre AH y B se formaría tal como se presenta en la parte derecha de la figura 2. Obsérvese que es necesario un punto de enlace hidrófobo en la papila gustativa para que se pueda mantener el enlace (3, 18, 45).

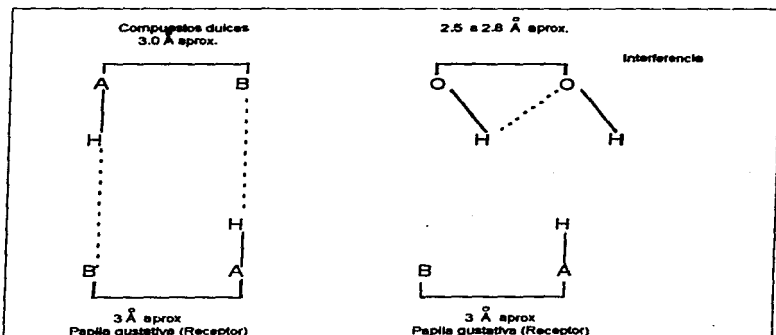
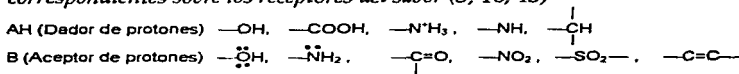


Figura 2 Funciones sápidas AH y B de compuestos dulces y funciones correspondientes sobre los receptores del sabor (3, 18, 45)



Tal glucóforo AH-B puede reconocerse en casi todos los tipos de moléculas dulces; las sales inorgánicas de plomo y berilio podrían ser una excepción, pero las fuertes cubiertas de hidratación en solución pueden constituir sistemas AH-B.

El concepto de Shallenberger fue ampliado introduciendo el concepto de un tercer punto lipofílico de unión en la molécula dulce figura 3. Dicho, punto X, sería un grupo involucrado en transferencia de carga u otro tipo de enlace electrónico (45).

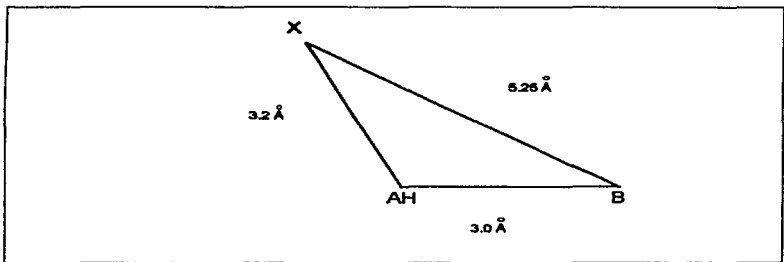


Figura 3 Tercer punto de unión lipofílico, en la molécula dulce (45).

Se ha discutido esta complicación de la teoría de Shallenberger que atribuye a un grupo X el carácter de sitio de unión del glucóforo pues se indica que solo actúa contribuyendo por su lipofilia a la orientación y acceso de la molécula dulce al receptor (45).

Actualmente aunque se acepta esta hipótesis de estructura glucofóra tripolar (A-H-B-X), se piensa que en la membrana de las células gustativas hay varios tipos de receptores y por tanto, existen varios conjuntos estereoquímicos responsables del dulzor, esto podría explicar el sinergismo obtenido con ciertas mezclas de edulcorantes (45)

#### 4.0 DEFINICIÓN DE EDULCORANTE

A los agentes que proporcionan un sabor dulce añadido a algunos alimentos ya sea producido por el hombre o la naturaleza se les denomina edulcorantes (3).

El aspartame es un edulcorante sintético o artificial. Los edulcorantes pertenecen al grupo de los llamados aditivos alimentarios. La reglamentación técnico-sanitaria de aditivos alimentarios aprobada por el Real Decreto 3177/1983 en España define a los edulcorantes artificiales como sustancias sápidas, auténticas que sin tener cualidades nutritivas (calóricas) poseen un poder edulcorante superior al de cualquiera de los azúcares naturales de caña o remolacha u otro hidrato de carbono a los que sustituyen o refuerzan .

De la época de la segunda guerra mundial data la distinción entre edulcorantes naturales y sintéticos. Pero en la actualidad y debido a que se utiliza un gran número de sustancias de origen diverso, se prefiere la distinción entre nutritivos y no nutritivos de los cuáles se tiene la siguiente clasificación basada en su riqueza calórica tabla 1(25).

Los edulcorantes sintéticos poseen grandes ventajas respecto a los edulcorantes naturales; presentan un poder calórico menor, no son higroscópicos, no se caramelizan, no presentan textura, no son cariogénicos, son apropiados para diabéticos. Sin embargo también muestran aspectos indeseables como presentar un regusto amargo detectado en forma variable

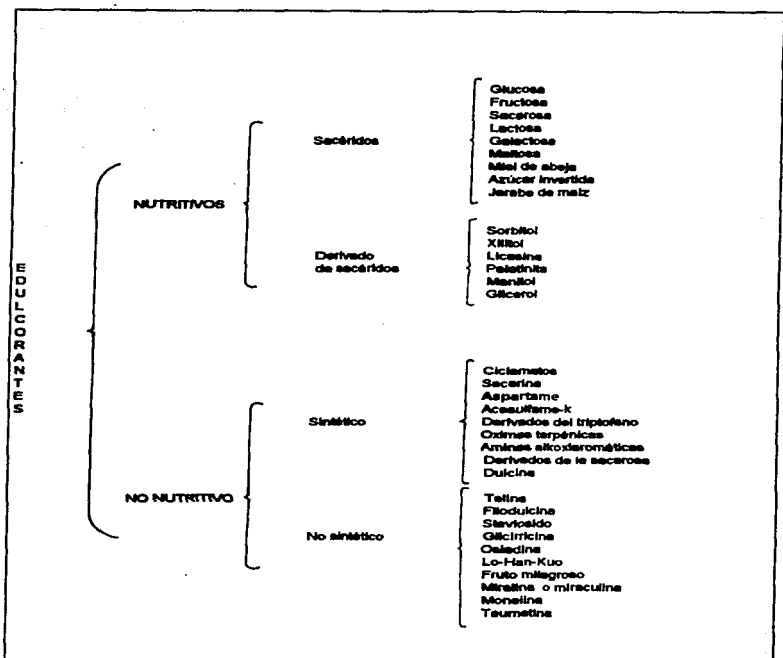


Tabla 1 Clasificación de edulcorantes en base a su riqueza calórica (3, 25, 45, 58).

dependiendo del individuo, retardan o prolongan la percepción del dulzor, algunos son tóxicos (18, 45).

Debido a que algunos edulcorantes presentan efectos indeseables, aunque los naturales no están exentos de ello (xilitol, manitol producen diarreas osmóticas) se han buscado características de un edulcorante ideal como poseer un sabor azucarado lo más próximo al azúcar común, ser fácilmente soluble en agua, ser más dulce que el azúcar, no poseer regusto desagradable, carecer de persistencia y retardo en el dulzor, ser termo estable, incoloro inodoro, económico y presentar inocuidad absoluta en el dominio de la toxicidad general, de la teratogénesis y de la carcinogenia sin que deba interferir en ningún proceso metabólico. En la actualidad el edulcorante más ampliamente usado es el aspartame dado que reúne la mayoría de los requisitos antes señalados, aunque no resulta más económico que el azúcar comercial como pretende mostrarlo la publicidad ya que para endulzar una taza de café o té se requiere un sobre de producto comercial el cuál contiene 37.5 mg de aspartame, o dos tabletas que contienen 19 mg de aspartame cada una, equivalente a dos cucharadas de azúcar . Un sobre o dos tabletas tienen un precio promedio de 27 centavos mientras que dos cucharadas de azúcar cuestan 8 centavos (25, 45, 58).





una capacidad edulcorante de 180 a 200 veces superior a la de la sacarosa tabla 2, con un punto de fusión de 196 °C, sin sabor residual amargo. Es poco soluble en agua a 25 °C (1% o 10.2 mg/ml) la solubilidad en otros solventes a 25 °C es menor (metanol 0.87%, etanol 0.37%, cloroformo 0.026%, heptano 0.004%), pero esta aumenta bastante a pH más ácido o básico en caliente que en disoluciones neutras y frías. (5, 30, 45, 48, 58).

Las pruebas químicas para su identidad son: aminoácido-positivo; éster-positivo. Para detectar su pureza: claridad y color de la solución al 0.8% - claro e incoloro, sin partículas suspendidas; metal pesado-5 ppm; arsénico-0.1 ppm. El estudio microbiológico realizado: *E. coli*-negativo; *Salmonella*-negativo; *Staphylococcus coagulasa* positivo - negativo (48)

Proporciona 4 Kcal/ g, aún así, se utiliza en cantidades tan pequeñas que esencialmente no tiene poder calórico, no presentando repercusión en la glucemia (5, 58)

En la naturaleza no existe el aspartame como tal, sus componentes y los componentes de su descomposición metanol y los aminoácidos L-fenilalanina y ácido L-aspartico se presentan en la dieta alimenticia diaria, de modo que no son sustancias desconocidas para el organismo (57).

## 5.2 Origen

El aspartame fue descubierto accidentalmente en diciembre de 1965 por el químico James M. Schlatter (55), un científico de G.D. Searle y Co., Skokie, Illinois. En el momento que Schlatter estaba trabajando en el desarrollo o síntesis de una droga para pacientes con úlcera (37) el tetrapéptido

EDULCORANTE	POTENCIA EDULCORANTE
Acesulfame K	130-200
p-Anilurea	18
<b>ASPARTAME</b>	180-200
Azúcar invertido	1.3
1-Bromo-5-nitroanilina	700
Ciclamato (ciclohexilsulfamato de sodio)	30-80
Cloroforno	40
D-Ciclosacarina	100-350
Derivados clorados de la sacarosa	hasta 2000
Dulcina (p-etoxifenilurea)	70-350
Dulcitol	0.4
Dihidrochalconas	300-2000
Estevósido	300
D-Fructosa	1.8
Filodulcina	400
Galactosa	0.6
Glicerol	0.8
Glicina	0.7
Glicirlicina	50-100
D-Glucosa	0.7
Glucósidos de la fruta lo-han	400
HFCS 55% Jarabe de maíz con alto contenido de fructosa	1.0
HFCS 90% Jarabe de maíz con alto contenido de fructosa	1.5
Hernandulcina	1000
n-Hexacloromalonaamida	300
Lactosa	0.4
Maltosa	0.5
Maltitol	0.7
5-Metilsacarina	200
Moneína	2000-2500
Naranzingina dehidrochalcona	350
Neohesperidina dehidrochalcona	2000
5-Nitro-2-etoxianilina	950
5-Nitro-2-metoxianilina	187
5-Nitro-propoxilantina (P-400)	4000
Perilaldehido antio-aldoxina	2000
<b>SACAROSA</b>	1.0
Sacarina de sodio	200-700
Sacarina	300
Sorbitol	0.54-0.7
Talina	2000-3000
Taumatina	2500
Xilitol	1.0
D-Xilosa	0.7

Tabla 2 Poder edulcorante aproximado de algunos compuestos relativo a la sacarosa =1 (3).

terminal de la gastrina (hormona que promueve la secreción de jugo gástrico). Durante la investigación sucede el descubrimiento de un sabor claramente dulce (45, 49).

El curioso origen del excepcional edulcorante hace que Schlatter empiece a reexaminar los componentes con los que él estuvo trabajando. Y desandando sus pasos, donde descubrió el dulce sabor ve que fue causado por la combinación del ácido aspártico y metil éster de la fenilalanina (49).

Para 1969 Mazur y cols. observaron que el resto de L-aspártico era fundamental para el dulzor pero que el resto L-fenilalanina era modificable sin pérdida de dicho dulzor (45, 58).

La composición química del aspartame fue desarrollada por Robert H. Mazur un investigador de G.D. Searle y Co., Skokie Illinois (17, 30, 37).

### 5.3 Síntesis química.

El aspartame se ha venido sintetizando en forma química. Aunque existen tres procesos, el método clásico es efectuar la condensación del ácido N-benziloxycarbonil (beta-benzil)-L-aspártico y el éster metílico de la fenilalanina con reactivos como el N,N-diciclohexilcarbodiimida. El producto obtenido es reducido a aspartame mediante hidrogenación catalítica. El método más común se ilustra en la figura 5. Una de las ventajas de la síntesis química es la obtención de los  $\alpha$  y  $\beta$  isómeros. Se produce al acoplar el anhídrido del ácido aspártico con el éster metílico, de la fenilalanina. Como puede observarse el grupo amino del aspártico está protegido, mientras que, al estar metilada la fenilalanina, está protegida también. La separación del

isómero es relativamente simple al disolverse en ácido clorhídrico diluido y cristalizarse posteriormente (12, 21, 45).

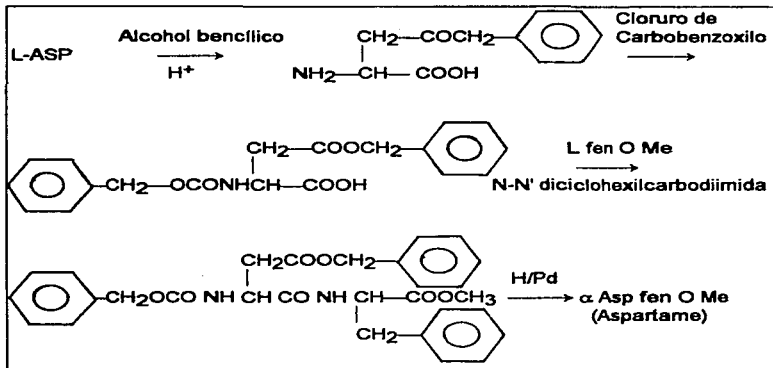


Figura 5 Síntesis química del aspartame (12, 21)

#### 5.4 Síntesis enzimática.

Existen varios procesos enzimáticos más específicos desarrollados para la síntesis de aspartame.

El desarrollado por Genex, usando la enzima fenilalanina amonoliasa y como sustratos ácidos transcinámico y amoníaco (12, 21, 45).

El de la Purification Engineering Inc. que implica la transeleiminación del ácido fenilpirúvico con la enzima aminotransferasa de *Paracoccus denitrificans* (el fenilpirúvico obtenido a su vez de ácido acetamido cinámico con una aminohidrolasa de *Corinebacterium sp.*

La de Searle, Ajinomoto, Biotechnica por fermentación directa de glucosa (12, 21, 45).

Las compañías, Toyosoda MFG Co LTD. 1983 y Ajinomoto Corp. INC 1985 han desarrollado la síntesis enzimática del dipéptido mediante temolisina inmovilizada en una resina de intercambio iónico o mediante exopeptidasas microbianas. Los pasos intermedios consisten en la síntesis del metil éster del n-(benciloxicarbonil)-L-aspartil-L-fenilalanina a partir del (benciloxicarbonil)-L-aspartato y la conversión del metil ester de la fenilalanina en el etilacetato mediante la temolisina. Luego el producto es tratado para producir aspartame (12, 45).

Otro método para obtener aspartame es con la enzima aminoacil-t-RNA sintetasa extraída de *Bacillus stearothermophilus*. En este proceso la enzima cataliza la síntesis de la forma activa del aminoácido aminoacil-AMP en presencia de ATP como se muestra en la figura 6 (12).

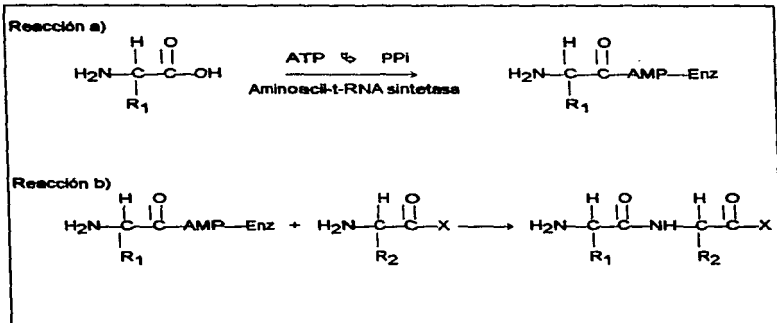
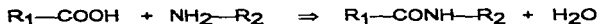


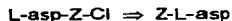
Figura 6 Síntesis de dipéptidos mediante la aminoacil-t-RNA sintetasa (12)

La síntesis enzimática del dipéptido involucra la condensación por acción inversa de endoproteasas que catalizan la reacción

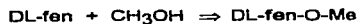


donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son los aminoácidos protegidos: el ácido aspártico en su función amino y la fenilalanina, metilada en su función carboxilo. La secuencia de reacciones es la siguiente :

a) Protección del grupo amino del ácido aspártico ( $\text{Z}$ =cloruro de carbobenzoilo).



b) Metilación de la fenilalanina.



(12, 21)

c) Condensación enzimática (específica de la forma L).



d) Hidrogenación



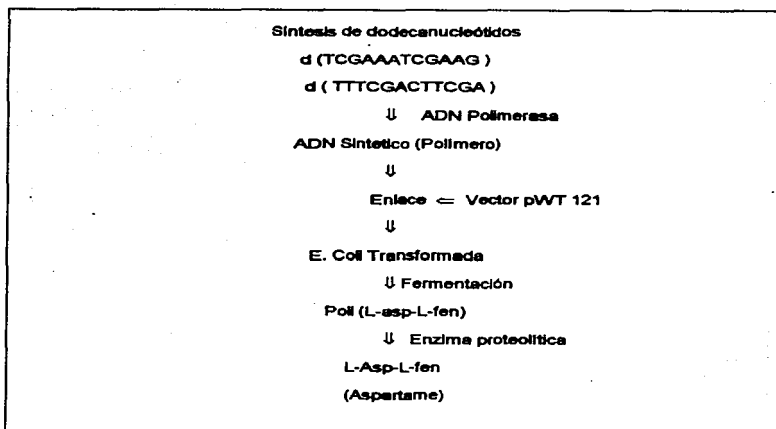
e) Racemización.



La termolisina de *Bacillus thermoproteolyticus* Rokko ha sido la enzima más utilizada en los procesos de síntesis o la termoasa, una forma menos pura de la misma enzima, aunque otras han sido igualmente propuestas; por ejemplo, una proteasa de *Micrococcus caseolyticus*. Son generalmente las metalproteasas las que por hidrolizar enlaces peptídicos en el grupo amino de un aminoácido hidrofóbico, parecen adecuados para el proceso. Es importante que la proteasa no contenga actividad esterasa, como las triolproteasas, por actuar sobre el éster de la fenilalanina.

En el medio acuoso la reacción procede hasta rendimiento del 95% cuando la fenilalanina no interacciona con otras moléculas. En este caso la inmovilización de la enzima no es conveniente pues el producto se recupera en forma insoluble (12, 21).

La segunda alternativa es operar en medio orgánico, en realidad en medio bifásico con agua y solvente orgánico inmiscible, donde la reacción se



*Figura 7 Síntesis de aspartame por ADN recombinante (12, 21).*

efectúa en medio acuoso y el producto es soluble preferencialmente en el solvente orgánico. Para el efecto se ha probado acetato de etilo con excelentes resultados (12, 21).

Finalmente se ha de mencionar que se ha logrado sintetizar el dipéptido asp-fen mediante el uso de la tecnología del ADN recombinante, de acuerdo con la secuencia descrita en la figura 7 ; sin embargo, el proceso no parece



mejor que los ya descritos, sobre todo debido a los bajos rendimientos de producción y la complejidad del proceso de purificación (12, 21).

### 5.5 Estabilidad.

El aspartame contiene un eslabón éster que bajo ciertas condiciones de humedad temperatura y pH podrá hidrolizarse al dipéptido aspartilfenilalanina (AP), ó ciclohidrolizarse y producir la correspondiente dicetopiperazina (DCP). Posteriormente la dicetopiperazina puede abrirse y formar la aspartilfenilalanina (AP) y finalmente hidrolizarse a los aminoácidos individuales, ácido aspártico y fenilalanina figura 8.

La posibilidad de que el aspartame se transforme espontáneamente a DCP con una perdida proporcional de su edulcoración limita su aplicación en productos neutros que se han de freír, homear ó asar. Ya que la reacción química de hidrólisis y ciclización es rápida a altas temperaturas. Por lo que las regulaciones actuales de los Estados Unidos especifican que cuando aspartame se use como sustituto en la mesa su etiqueta contendrá las instrucciones que indiquen que no se use para cocinar ni homear (30, 48).

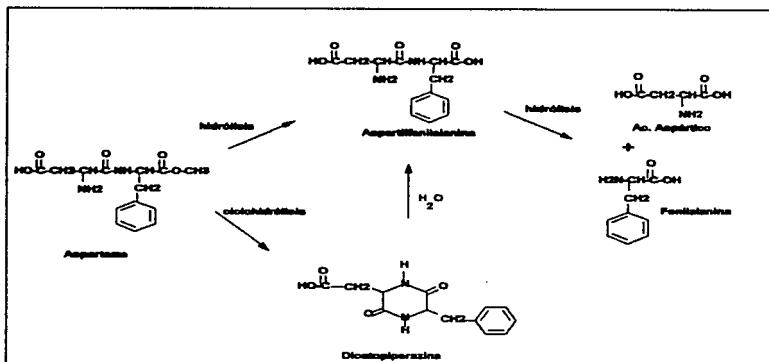


Figura 8 Estructura del aspartame y su conversión a diferentes productos en medio acuoso(30).

### 5.6 Estabilidad del aspartame en seco a diferentes temperaturas.

Los estudios realizados a temperaturas elevadas solo mostraron una descomposición de aspartame a DCP en un 5% después de 70 horas a 105 °C; 20% después de 50 horas a 120 °C figura 9 .

Las condiciones normales que se halla en los lugares de almacenamiento no constituye por lo tanto ningún problema (30, 48).

En su forma sólida es estable a temperaturas menores de 40 °C durante un año (5, 47)

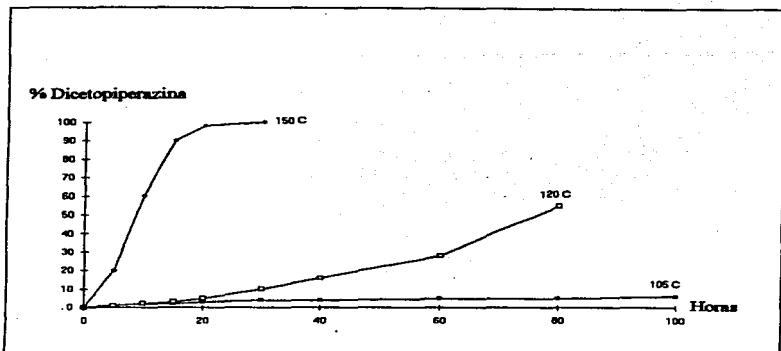


Figura 9 Descomposición de aspartame en seco a diferentes temperaturas (30).

### 5.7 Estabilidad de aspartame en solución.

La estabilidad del aspartame en solución está en función de tres factores pH, TEMPERATURA y TIEMPO. El pH es especialmente importante para la estabilidad del aspartame, existe un rango de pH entre 3.0 y 5.0 donde el aspartame es más estable. El pH de estabilidad máxima a 25 °C es de 4.3 ya que muestra una cresta definida. El aspartame tiene un tiempo de vida media (Número de días donde alcanza un 50% de pérdida de aspartame) Figura 10 (30, 48).

En disolución se descompone gradualmente al dipéptido y/o a la forma dicetopiperazina, que hace perder al aspartame aunque no de una manera

desagradable. Esta descomposición es mas lenta en disoluciones ácidas, siendo mucho más rápida en disoluciones alcalinas.

La máxima estabilidad del AMP se encuentra entre pH 3.0 y 5.0 y a bajas temperaturas por lo que sometido a un pH de 4.0 a 20 °C, pierde el 20% de su sabor en un periodo de 4 a 5 meses. Algunas bebidas carbonatadas tienen un pH menor, pudiendo ser la pérdida de sabor mucho más rápida, al, igual que en disoluciones neutras pH 7, donde el 50% de su sabor puede perderse en horas (5, 58).

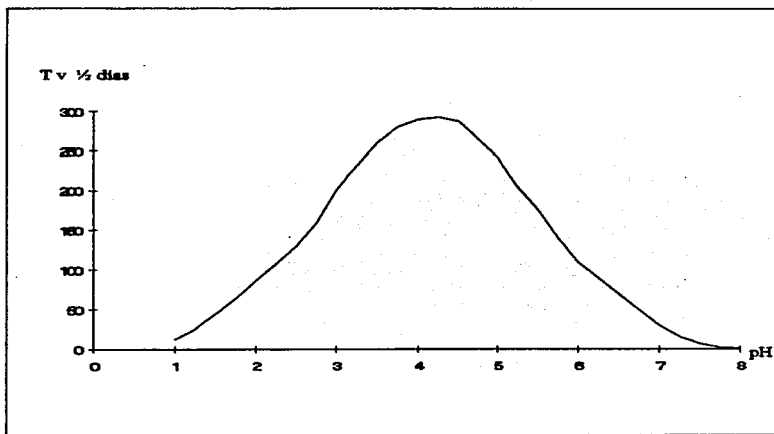


Figura 10 Estabilidad de aspartame a 25 °C (30).

Los resultados a 40 °C y 55 °C son similares a los 25°C. El efecto más notable es marcado con la caída de estabilidad, se da a pH de 6.0. Las temperaturas de 40 °C y 55 °C en productos alimenticios que contienen aspartame a un pH de 4.3 pequeñas porciones de aspartame se descomponen en 80 horas figuras 11 y 12 (30).

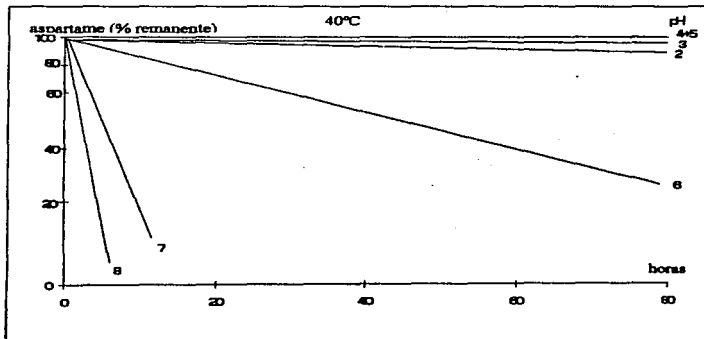


Figura 11 Cambios de estabilidad del aspartame en solución acuosa a diferente pH y a 40 °C con respecto al tiempo (30).

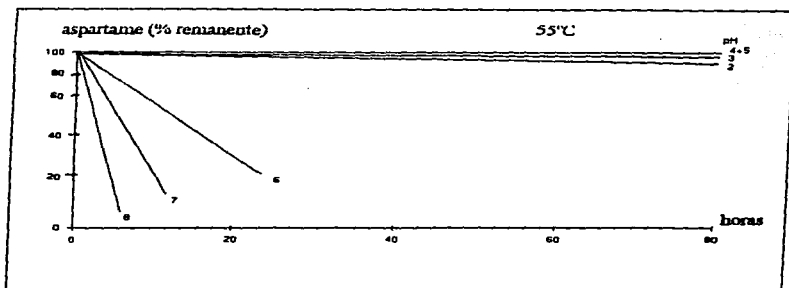


Figura 12 Cambios de estabilidad del aspartame en solución acuosa a diferente pH y a 55 °C con respecto al tiempo (30).

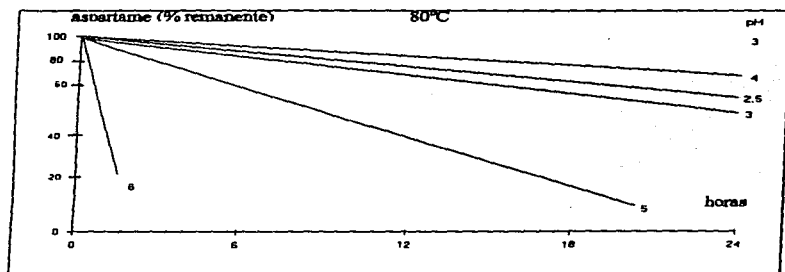


Figura 13 Cambios de estabilidad del aspartame en solución acuosa a diferentes pH y a 80 °C con respecto al tiempo (30).

A 80 °C en 24 horas se da una descomposición leve en un rango de pH de 2.5 - 4.0. Por lo tanto el aspartame puede utilizarse en procesos de llenado de productos asépticos ó pasteurización figura 13 (30).

Se puede decir que el aspartame no es adecuado como edulcorante en alimentos que requieren homeado, asado, o freído ni en líquidos no ácidos que se almacenan por mucho tiempo (58).

## 6.0 METABOLISMO DEL ASPARTAME

El aspartame (APM) es absorbido por células mucosas del lumen del intestino delgado y subsecuentemente hidrolizado (metabolizado) completamente de manera intracelular en tres compuestos ácido aspártico, fenilalanina, y metanol por lo que no se absorbe en la sangre como tal (5, 45, 55, 58).

Se ha calculado que una dosis de 34 mg/kg de aspartame representa el 99% del consumo proyectado para un día entero cuando el aspartame sustituye toda la sacarosa y la sacarina dietética, en base al grado de dulzura. Una dosis de 34 mg/kg de aspartame proporciona las siguientes cantidades aproximadas: ácido aspártico 14 mg/kg; fenilalanina 17 mg/kg; metanol 3.3 mg/kg .

ASPARTAME	34 mg — 100%	
ácido aspártico	14 mg — X% = 41.1764%	
fenilalanina	17 mg — Y% = 50.0000%	
metanol	3.3 mg — X% = 9.7058%	(55)

Los estudios farmacocinéticos y metabólicos realizados en seres humanos, utilizando aspartame vía oral marcado con  $^{14}\text{C}$  han demostrado que es hidrolizado completamente de manera intracelular en el intestino delgado en sus tres componentes por acción de las enzimas proteolíticas esterazas a metanol y luego por acción de dipeptidasas proteolíticas da lugar a la liberación de ácido aspártico y fenilalanina, figura 14. También se puede



formar la dicetopiperazina del dipéptido. El efecto de la dicetopiperazina ha sido estudiado por investigadores como Ramney y Searle. El primero hizo experimentos con humanos a los que suministro dicetopiperazina marcada. El principal metabolito detectado fue la fenilacetil-glutamina que se encuentra normalmente en orina y que proviene de la fenilalanina. Posteriormente los aminoácidos hidrolizados se incorporan al plasma interviniendo, bien en rutas metabólicas anabólicas, tales como la síntesis de proteínas y catecolaminas, ó bien experimentan procesos catabólicos encaminados a la obtención de energía. Los aminoácidos que se encuentran en el aspartame; fenilalanina y ácido aspártico son dos aminoácidos distribuidos ampliamente de los veinte que se encuentran en los alimentos los cuáles son aprovechados por el cuerpo de la misma manera que cuando se derivan de alimentos comunes figura 14 (5, 10, 35, 45, 48, 55 58).

#### 6.1 Biosíntesis normal de tirosina.

La fenilalanina es un aminoácido aromático esencial en la síntesis proteica en tejidos de los mamíferos, la fenilalanina no tiene ningún otro papel metabólico normal, que ser el precursor directo de la tirosina (46). Es la única vía en que produce tirosina, y obviamente entonces, un paso muy significativo. La enzima que participa, es la fenilalanina hidroxilasa (8).

La enzima es específica en su acción conduciendo a una hidroxilación de solo la posición para del anillo fenilo a fin de dar parahidroxifenilalanina (es decir tirosina). Si no fuera específica, la hidroxilación ocurriría en cualquiera de las otras cuatro posiciones del anillo fenilo, dando ortohidroxifenilalanina y metahidroxifenilalanina (8). La hidroxilación de la fenilalanina a tirosina es caracterizada por la fenilalanina hidroxilasa, esta

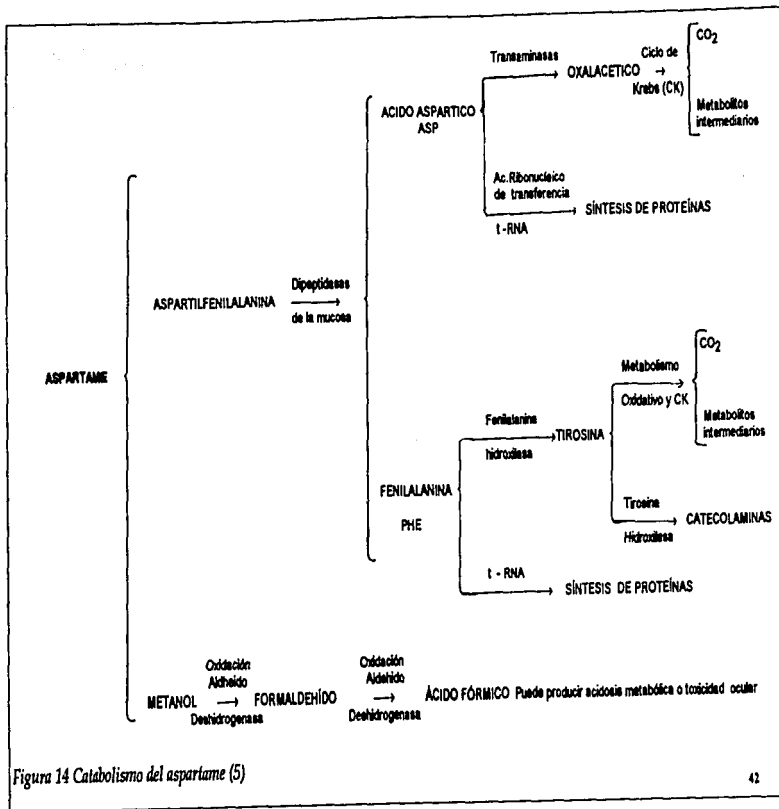


Figura 14 Catabolismo del aspartame (5)

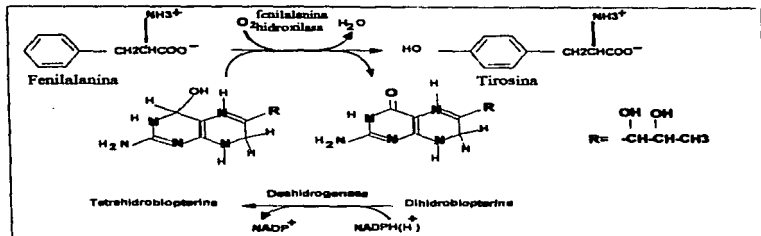


Figura 15 Metabolismo normal de la fenilalanina ( 8).

enzima se llama mono-oxigenasa (también denominada oxidasa de función mixta), porque uno de los átomos de oxígeno aparece en el producto resultante y otro en el agua, figura 15 (54).

Las hidroxilasas se caracterizan también por el requerimiento de un sustrato co-oxidable, que actúa como dador de hidrógenos. En el caso de la fenilalanina hidroxilasa, este papel lo cumple una sustancia denominada tetrahidrobiopterina. Esta, durante el curso de la reacción, se oxida a dihidrobiopterina (8).

Aunque el sustrato co-oxidable inmediato para la fenilalanina hidroxilasa es tetrahidrobiopterina, el poder reductor se origina a partir de NADPH. Como se muestra en la figura 15, esto se realiza por el poder reductor del NADPH, que se está utilizando para formar tetrahidrobiopterina a partir de dihidrobiopterina. La reacción NADPH: dihidrobiopterina la cataliza una deshidrogenasa específica y no la fenilalanina hidroxilasa (8).

La fenilalanina hidroxilasa se encuentra en todo tipo de organismos, incluyendo al hombre. De acuerdo con esto, la tirosina no se clasifica como un aminoácido esencial que deba suministrarse a la dieta diaria del hombre. La fenilalanina en cambio, si se requiere, puesto que las enzimas para su biosíntesis no están presentes en el hombre (8).

## 6.2 Biosíntesis normal de catecolaminas

Una característica esencial del metabolismo de la tirosina, es la formación de hormonas fisiológicamente activas denominadas catecolaminas. La producción de catecolaminas es particularmente importante en las células del tejido cerebral, el tejido nervioso y la glándula suprarrenal (8).

Las catecolaminas: L-dopamina (Dopamina); Norepinefrina (Noradrenalina); Epinefrina (Adrenalina), se sintetizan por la hidroxilación de la tirosina por acción de la enzima tirosina hidroxilasa, que es semejante en función y necesidades de coenzima a la fenilalanina hidroxilasa y esta se encuentra localizada en el sistema nervioso central, en los ganglios simpáticos y en las glándulas suprarrenales (46).

En la producción de melanina, la reacción clave es la formación inicial de L-Dopa quien luego sufre una descarboxilación para dar la L-dopamina que se encuentra en regiones específicas del cerebro actuando como neurotransmisor (8,46).

La hidroxilación de L-dopamina (Dopamina) produce la norepinefrina (noradrenalina) localizada en gránulos cromafínicos, hasta el momento en que las células son estimuladas para liberarla a la sangre, la mayor parte de la

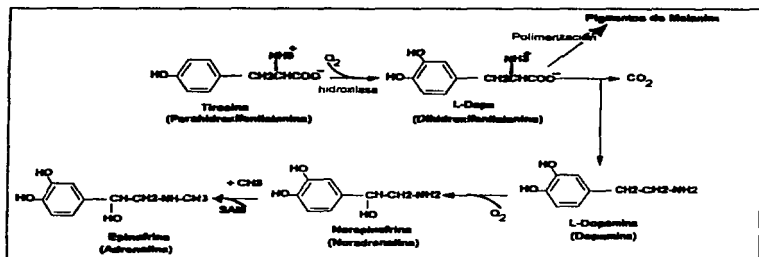


Figura 16 Biosíntesis normal de catecolaminas (8).

norepinefrina es metilada produciéndose epinefrina (adrenalina), para que posteriormente sea liberada en la transmisión sináptica del impulso nervioso, figura 16 (8, 46).

## 7.0 ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

El aspartame se hidroliza completamente en el intestino por lo que no es detectable en sangre. El riesgo de su ingestión estaría dado por la toxicidad que pudieran tener los productos de su metabolismo: ácido aspártico, fenilalanina, metanol (58).

En un principio varios autores: Reif-Lehrer, L. 1976; Tumer, J.S. 1979; Olney, J.W. 1981 dudaron de la seguridad del aspartame, ya que elevados niveles en sangre de cualquier aminoácido podría provocar efectos tóxicos.

Para 1981 se realizaron estudios en los que se administraban 2g/kg de peso de aspartame en primates jóvenes, en los que se controlaban los niveles plasmáticos de ácido aspártico no produjeron lesiones neuronales. Igualmente, en dietas donde el contenido proteico es normal, no se produce un aumento de los niveles de fenilalanina (5).

Wurmant, R.J. 1983 sostenía que la administración de altas dosis de ácido aspártico en ratas neonatas, provocaban elevadas concentraciones de este ácido en plasma provocando necrosis hipotalámica; mas tarde se comprobó que a las conclusiones a las que llegó este autor carecían de consistencia pues utilizaban ratas en ayunas alimentadas solo con hidratos de carbono, por lo que encontraba los niveles de ácido aspártico y fenilalanina elevados (5, 50).

El ácido aspártico produjo lesiones cervicales en ratas; pero Stegink ha aducido que la dosis necesaria para ello sería enorme (en un ser humano serían unos 120 g), ya que es metabolizado rápidamente por transaminación convirtiéndose en un componente natural de la célula: el oxalacetato. En

primates también se necesitarían niveles de ingestión enormes, irreales, para producir necrosis de las neuronas. En humanos con dosis elevadas de aspartame (hasta 200 mg/Kg no se elevaron significativamente los niveles de aspartato sérico (58).

Actualmente se han realizado estudios sobre metabolismo del aspartame en diferentes especies animales: ratones, ratas, conejos, perros y monos rhesus así como en seres humanos estudiando los efectos del aspartame con ingesta a diversas dosis: 34, 50, 100 y 200 mg/kg y por tiempo diverso de exposición ( 5, 10).

#### 7.1 Ingesta de aspartame durante la lactancia.

El 60% de infantes reciben leche humana en un tiempo promedio de seis meses. En la leche humana existen aspartato y fenilalanina.

Se revisó el efecto del aspartame en mujeres lactando.

El aspartame administrado a 34 (mkp) miligramos por kilogramo de peso corporal (99% de ingesta diaria proyectada) no elevó el aspartato o fenilalanina en plasma y eritrocitos, las concentraciones están cerca de los valores normales postprandiales por lo que se seleccionó 50 mkp para este estudio.

Participaron seis mujeres sanas de 20 a 29 años de edad con una duración de 42 a 159 días. Se les administró 50 mkp de aspartame en 300 ml de jugo de naranja y se tomaron muestras de leche y sangre a diferentes intervalos de tiempo. Después de amamantar todas las mujeres a sus hijos las primeras cuatro horas, se obtuvieron los siguientes resultados, tablas 3, 4 y 5 (4).

<i>Muestra</i>	<i>Aspartato <math>\mu\text{mol} / \text{dl}</math></i>
Plasma	No hay diferencia significativa
Eritrocitos	No hay cambio significativo
Leche Humana	Incremento de 2.3 a 4.8

*Tabla 3 Concentración de aspartato en diferentes muestras (4).*

<i>Muestra</i>	<i>Fenilalanina <math>\mu\text{mol} / \text{dl}</math></i>
Plasma	Hay incremento significativo de 5 a 16.2
Eritrocitos	Hay incremento significativo de 3 a 12
Leche humana	Incremento de 2.3 a 4.8

*Tabla 4 Concentración de fenilalanina en diferentes muestras (4).*

<i>Muestra</i>	<i>Tirosina <math>\mu\text{mol} / \text{dl}</math></i>
Plasma	Hay incremento significativo de 5 a 9
Eritrocitos	Hay incremento significativo de 5 a 8
Leche humana	Hay incremento de 0.8 a 2.2

*Tabla 5 Concentración de tirosina en diferentes muestras (4).*

No hubo cambios significativos de aspartato en los niveles de sangre (eritrocitos). Los niveles de fenilalanina en plasma se incrementan a niveles postprandiales y existen incrementos pequeños pero estadísticamente



significativos de aspartato, fenilalanina y tirosina en leche humana incrementando sus niveles rápidamente a rangos postprandiales (4).

## 7.2 Niños de un año.

Se investigó el efecto de la ingesta de aspartame a diferentes dosis en niños de un año de edad, cuantificando las concentraciones de aminoácidos y metanol en plasma (5).

Por lo que se les administró dosis de 34, 50 y 100 mkp. Los estudios indicaron que los niños metabolizan estas dosis de aspartame como los adultos. Se obtuvieron los siguientes resultados (5, 10).

<i>Dosis</i>	<i>Concentraciones plasmáticas de aspartato</i>
30 mkp	No cambiaron significativamente
50 mkp	No cambiaron significativamente
100 mkp	$2 \pm 1.04 \mu\text{mol/dl}$

*Tabla 6 Concentraciones plasmáticas de aspartato a diferentes dosis (10).*

La concentración máxima permaneció dentro del límite postprandial normal para el aspartato en niños alimentados con formula, tabla 6 (10).

<i>Dosis</i>	<i>Concentraciones plasmáticas de fenilalanina</i>
34 mkp	9 $\mu\text{mol/dl}$ (dentro del límite postprandial)
50 mkp	12 $\mu\text{mol/dl}$ (dentro del límite postprandial)
100 mkp	22 $\mu\text{mol/dl}$

*Tabla 7 Concentraciones plasmáticas de fenilalanina a diferentes dosis (10).*

Los resultados muestran que las concentraciones máximas alcanzadas con las dosis más altas de aspartame (tabla 6 y 7) se encuentran por debajo de niveles asociados con efectos adversos encontrados en (roedores recién nacidos, 100  $\mu\text{mol/dl}$  de aspartato plasmático y en niños fenilcetonúricos 120  $\mu\text{mol/dl}$  de fenilalanina plasmática, ( 10).

Las concentraciones en plasma de fenilalanina comparado con adultos fueron similares en valores bajos indicando esto que los niños y adultos metabolizan aspártico y fenilalanina de igual manera (15).

El formato sanguíneo no se determinó en niños, solo en adultos pero no hubo cambios significativos por lo que no se esperaba acumulación de formato en niños si se les administrara 100 mkp de APM (10).

<i>Dosis</i>	<i>Concentraciones plasmáticas de metanol</i>
34 mkp	No hubo cambios detectables
50 mkp	0.30 $\pm$ 0.10 mg/dl
100 mkp	1.02 $\pm$ 0.28 mg/dl

*Tabla 8 Concentraciones plasmáticas de metanol a diferentes dosis (10).*

Los efectos tóxicos del metanol se deben a su conversión en formiato (vía formaldehído) el cuál produce entre otras cosas acidosis y ceguera. Dosis de aspartame de 34 mkp no produjeron aumentos detectables en las concentraciones de metanol en la sangre. Al ingerir 200 mkp el nivel fue de 2.58 mg/dl, disminuyendo rápidamente el nivel inicial al cabo de 8 horas tabla 8 (58).

### 7.3 Tolerancia del APM por niños y adolescentes sanos

Se realizó un estudio con duración de 13 semanas con 126 personas sanas entre 2 y 21 años de edad aplicando una dosis desde 30 hasta 70 mkp al día el cuál se controló con un placebo. Se evaluaron diferentes parámetros clínicos y bioquímicos. No hubo diferencias clínicamente significativas entre los grupos que recibieron APM y placebo en ninguno de los parámetros clínicos y bioquímicos evaluados (10).

### 7.4 Adultos

Se han estudiado los efectos del aspartame con ingestas de 34, 50, 100 y 200 mkp controlando las concentraciones de aminoácidos en plasma en personas adultas. A estos niveles de consumo, las concentraciones en plasma de ácido aspártico y fenilalanina, no exceden de las observadas después de la ingesta de comidas normales, siendo el máximo nivel de fenilalanina alcanzado en plasma después de cuarenta y cinco a sesenta minutos de la

ingesta de aspartame de: Fenilalanina de 10.9  $\mu\text{mol/dl}$ , valor que retorna a niveles basales en 4 horas por lo que dosis de hasta 200 mg no han mostrado efecto tóxico (5).

#### 7.5 Caries dental y aspartame.

Es una enfermedad muy común caracterizada por la destrucción de los tejidos duros del diente a partir de la superficie libre, que comienza y se desarrolla principalmente en el esmalte, aunque muchas veces se extiende a la dentina. No se conoce a los agentes específicos, aunque ciertas caries experimentales en ratas se relacionan con algunas cepas de *Streptococcus* (31).

Las variaciones en la composición química de la saliva y la dieta son de importancia para la producción de caries, cuando hay gran cantidad de azúcares en la alimentación aumenta la frecuencia de esta. El metabolismo de degradación de los azúcares en la boca causado por la bacteria y la formación de ácido ataca gravemente a la dentadura. Se conoce que un factor importante es el tiempo de permanencia del azúcar en la boca. El uso de aspartame reduce la viscosidad reduciendo así el tiempo de permanencia (sin formación de placas), sumado a esto el reemplazo del azúcar por un edulcorante no calórico y que además no se degrada en la boca sino en el lumen intestinal determina un proceso no cariogénico. Diversos estudios han demostrado que el aspartame es considerado como anticariogénico, es decir que su consumo no permite la aparición de caries (12, 23, 31).

## 7.6 Aspartame en Diabetes Mellitus.

La Diabetes Mellitus es la incapacidad para metabolizar adecuadamente la glucosa, lo cuál origina hiperglucemia y glucosuria, se caracteriza por la alteración del metabolismo de los carbohidratos con modificaciones importantes en el metabolismo de lípidos y proteínas; es una de las enfermedades crónicas mas comunes de las sociedades industrializadas hoy en día (40).

La terapia de dieta es parte del tratamiento de todos los diabéticos y requiere manejo de la ingesta de grasas, proteínas y carbohidratos refinados. Aunque no es necesario el requerimiento de edulcorantes en la dieta del diabético, la disponibilidad de edulcorantes bajos en calorías da facilidad para diseñar comidas para estos. En los años 70's la existencia de dos edulcorantes no nutritivos sacarina y ciclamato presentaron reacciones adversas además de que la sacarina deja un resabio amargo que lo hace indeseable para muchas personas.

Se han realizado importantes estudios en diabéticos durante 18 semanas (aproximadamente 4 meses) con personas entre 18 y 62 años de edad. Previamente designados como Diabetes mellitus insulino dependientes (IDDM) quienes desarrollan cetoacidosis cuando se les provee insulina y Diabetes mellitus no insulino dependientes (NoIDDM) quienes no cuentan con características de cetoacidosis (34).

Para ambos grupos el diagnóstico de diabetes se establece con pruebas de glucosa en ayunos mayores de 110 mg/dl (34).

Estas pruebas se llevaron a cabo con 62 personas en dos grupos previamente dispuestos: El primero integrado por IDDM y NoIDDM designados al azar quienes ingirieron 3 cápsulas con 0.3 g de aspartame en cada una de

sus tres comidas con una ingesta final de 2.7 g de aspartame al día (40 mg/kg en una persona de 70 kg). Mientras que el segundo grupo dispuesto de igual modo que el primero ingiriendo un placebo (almidón de maíz) con 2 g en cada cápsula con un total de 1.8 g/día (34).

Se tomaron muestras a los pacientes en ayunas con los siguientes resultados tabla 9 (34).

Semana	0	1	9	17	18
Aspartame	178 ± 14	186 ± 11	200 ± 15	195 ± 18	174 ± 14
Placebo	177 ± 24	187 ± 15	175 ± 16	173 ± 13	168 ± 14

Tabla 9 Glucosa en plasma en mg/dl en ayuno después de la administración de aspartame (34).

Dos horas posteriores al desayuno se volvieron a muestrear a los pacientes evaluándose valores postprandiales tabla 10

Semana	0	1	9	17	18
Aspartame	241 ± 21	235 ± 20	260 ± 20	242 ± 26	244 ± 19
Placebo	223 ± 18	227 ± 18	226 ± 23	220 ± 16	245 ± 19

Tabla 10 Glucosa en plasma en mg/dl 2 horas postprandiales después de la administración de aspartame (34).

sus tres comidas con una ingesta final de 2.7 g de aspartame al día (40 mg/kg en una persona de 70 kg). Mientras que el segundo grupo dispuesto de igual modo que el primero ingiriendo un placebo (almidón de maíz) con 2 g en cada cápsula con un total de 1.8 g/día (34).

Se tomaron muestras a los pacientes en ayunas con los siguientes resultados tabla 9 (34).

Semana	0	1	9	17	18
Aspartame	178 ±14	186±11	200 ±15	195 ±18	174 ±14
Placebo	177 ±24	187 ±15	175±16	173±13	168±14

Tabla 9 Glucosa en plasma en mg/dl en ayuno después de la administración de aspartame (34).

Dos horas posteriores al desayuno se volvieron a muestrear a los pacientes evaluándose valores postprandiales tabla 10.

Semana	0	1	9	17	18
Aspartame	241± 21	235 ± 20	260 ± 20	242 ± 26	244 ±19
Placebo	223 ±18	227 ±18	226 ± 23	220 ± 16	245 ± 19

Tabla 10 Glucosa en plasma en mg/dl 2 horas postprandiales después de la administración de aspartame (34).

Los pacientes sujetos a las pruebas continuaron con la dieta y medicamentos usuales.

Hasta hoy no se ha encontrado evidencia que sugiera que el aspartame o el placebo influyan en el control de glucosa en sangre. Cuando el aspartame se usa como edulcorante se ha visto que no causa alteración en el metabolismo de los carbohidratos (34).

#### 7.7 Efecto de la ingesta de aspartame sobre el apetito y el control de peso.

Existen numerosos estudios que tratan de establecer el papel de algunos agentes endulzantes en el control del apetito (6, 7, 36, 39, 42, 43, 47, 56).

Quando se consumen aminoácidos en exceso en la dieta en proporciones inadecuadas, se provoca una disminución en la ingesta de alimentos (47).

Se ha reportado que la fenilalanina cuando se consume en grandes cantidades puede afectar la ingesta de alimento y esto puede hacerlo a través de dos mecanismos importantes; primariamente se sabe que el aspartame ingerido oralmente es hidrolizado por el intestino dando como producto ácido aspártico fenilalanina y metanol los cuales son absorbidos e integrados a la circulación general. La fenilalanina es un potente liberador de la hormona colecistoquinina el cuál es un medidor fisiológico de la saciedad.

La administración intravenosa de colecistoquinina reduce la ingesta de alimento en humanos y en monos rhesus (42, 47).



El segundo mecanismo involucrado en esta acción es la conversión de la fenilalanina en precursores de catecolaminas las cuáles están involucradas en mecanismos de regulación de la ingesta de alimento (42, 47).

Contrario a lo reportado por estos autores, hay otros que proponen que el aspartame puede estimular el apetito (36, 43, 56).

Blundell & Hill sugieren que el aspartame podría incrementar el apetito al contribuir a generar modelos de desorden en la alimentación. Sin embargo no se ha establecido esto de manera contundente; para ello se han realizado diversos estudios con niños y jóvenes a los que se les dan bebidas azucaradas con endulzantes no calóricos y con endulzantes tradicionales y no se ha encontrado diferencia significativa entre los grupos mostrados (6, 7, 36, 43, 56).

Mucho se atribuye el poder del aspartame en la ingesta de alimentos por las propiedades organolépticas de éste, básicamente el sabor que imparte a los productos alimenticios representa una motivación importante en el consumidor. Las propiedades sensoriales del aspartame pueden incrementar según la dieta (36). En cambio de agentes edulcorantes de alta intensidad por edulcorantes nutritivos podría generar una disminución de la energía y la eventual pérdida de peso, en estos casos lo ideal es la combinación del uso del edulcorante y la dieta (56).

#### 7.8 Aspartame en pacientes con enfermedades hepáticas estables debidas al alcohol.

En el pasado estas enfermedades hepáticas recibían el nombre de cirrosis de Laennec, portal o nutricional; algunos autores sencillamente le

llamaban "Cirrosis alcohólica". Aunque es algo difícil definir con exactitud la cirrosis puede considerarse cicatrización trabeculada difusa, a veces masiva, en todo el hígado, suficiente para producir desorganización de la arquitectura lobulillar y nodularidad en el parénquima hepático. La génesis de esta forma de cirrosis tiene relación inconfundible entre su aparición y el abuso de alcohol. El abuso de alcohol en el ser humano origina patentemente cambio de grasa en el hígado. Los mecanismos de acumulación de grasa incluyen los siguientes.

- a) Aumento del transporte de grasa de la periferia al hígado
- b) Disminución de la oxidación de ácidos grasos en el hígado.
- c) Aumento de la síntesis de triglicéridos en el hígado para establecer el NAD reducido a NADH por oxidación del alcohol y
- d) Transtornos de la movilización de lípidos como lipoproteínas que resultan de la síntesis inadecuada de proteínas (40).

Se realizó un importante estudio con 13 hombres con enfermedades hepáticas estables resultantes del alcohol, al azar y controladas con un placebo.

Después de ayunar toda una noche los pacientes ingirieron dosis únicas de: 300 ml de bebidas no endulzadas; 300 ml con 15 mg /kg de aspartame y leche descremada (29).

Los resultados de los estudios bioquímicos; estudios de funcionamiento hepático y estudios clínicos fueron comparados durante ocho horas después de la dosificación. Encontrándose que el aspartame no produjo experiencias adversas o cambios clínicamente significativos. La concentración de fenilalanina después del APM estaba levemente por encima del rango normal. Los aminoácidos se presentaron normales y el Índice Sistémico Portal Encefalohepático (PSE). Los pacientes que ingirieron leche descremada

presentaron aumentadas las concentraciones de aminoácidos y aumentado el PSE (29).

### 7.9 Ingesta de aspartame en niños con disfunción cerebral mínima.

Debido a que hay niños que consumen muchas bebidas endulzadas con aspartame y existen algunos reportes anecdotaes que asocian efectos adversos sobre el sistema nervioso central como mareos, dolor de cabeza, alteraciones en el ánimo, se realizó este estudio en niños que tienen disfunción cerebral mínima. Para ello se realizó el estudio con 15 niños con su historial clínico sobre disfunción cerebral mínima. Este estudio duró 4 semanas en las que consumieron un promedio de 34.7 mg/kg y otros consumieron placebo. Se cuantificó fenilalanina sérica y urinaria y formato (metabolito del metanol). Además se evaluó el comportamiento académico, destreza y pruebas de atención uniendo cartas con figuras familiares no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los que consumieron placebo y aspartame.

Las pruebas rutinarias de hematología, función hepática, y glucosa tampoco demostraron alguna diferencia clínica entre los grupos que consumieron placebo y los que consumieron aspartame.

La concentración de fenilalanina en plasma fue alta significativamente en la primera y segunda hora después de haber sido ingerido el aspartame, después ya no hubo diferencia con los que consumieron placebo. La tirosina en plasma también mostró un efecto similar hasta dos horas después de haber tomado aspartame. Ninguno de los otros aminoácidos mostró alguna diferencia importante (51).

Los grados de excreción urinaria de dopamina, epinefrina, norepinefrina tampoco mostraron diferencias significativas entre los que consumieron aspartame y placebo.

Por lo que estos datos no muestran afecciones significativas en el comportamiento y los índices neuroquímicos, cognoscitivos y de comportamiento en niños con disfunción cerebral mínima.

Los resultados del estudio no reporta efecto clínico sobre el comportamiento o función cognoscitiva de los niños con disfunción cerebral mínima, también no parece afectar el grado de excreción urinaria (51).

#### 7.10 Fenilcetonuria

La enfermedad autosómica recesiva en la que ambos progenitores deben ser portadores heterocigotos del gen para que su descendencia produzca el genotipo recesivo de la fenilcetonuria (FCU) enfermedad relativamente rara, tiene un defecto en el gen para la enzima hepática hidroxilasa de la fenilalanina la cuál transforma el aminoácido esencial llamado fenilalanina en tirosina (3, 10).

El niño al nacer es normal pero existe imposibilidad para metabolizar adecuadamente la fenilalanina de la dieta, que es un aminoácido esencial, lo que conduce a un notorio aumento de las concentraciones plasmáticas de la fenilalanina y a una reducción de las concentraciones plasmáticas de tirosina (8). En una semana presenta aumento de la concentración plasmática de fenilalanina o de sus derivados en la sangre lo que provoca una mielinización deficiente del cerebro y, en consecuencia, un retraso mental (3). Por lo regular, para los seis meses de edad se toma manifiesto el retardo mental

grave; menos del 4% de los fenilcetonúricos no tratados tienen coeficiente intelectual mayor de 50 a 60. Alrededor del 33% de estos enfermos no son capaces de caminar, y el 63% no pueden hablar. El retardo mental en niños no tratados se acompaña a menudo de convulsiones, otras anomalías neurológicas, disminución de la pigmentación del pelo y la piel y eccema. Cuando se ha establecido, el déficit mental es irreversible, pero si la fenilcetonuria se identifica sin tardanza y se somete al paciente a dieta sin fenilalanina puede impedirse y evitarse el retardo del desarrollo cerebral (40).

Con una dieta pobre en fenilalanina pueden obtenerse resultados favorables si el tratamiento se inicia antes de los tres meses de edad, pero el pronóstico es negativo si se inicia en etapas posteriores.

La dieta incluye productos naturales pobres en fenilalanina y proteínas alimenticias especialmente tratadas, como leche y frijoles de soja, cuyo objetivo es reducir el contenido de dicho aminoácido. Las dietas tienden a ser monótonas, pero las han consumido niños durante muchos años. La tolerancia a la fenilalanina en todas las edades varía entre 200 y 500 mg al día. Los resultados dependen considerablemente de la calidad del control bioquímico durante el tratamiento. Las restricciones excesivas pueden producir hipofenilalaninemia con retraso en el crecimiento. En la actualidad parece sensato continuar el tratamiento hasta donde sea posible dentro de límites razonables, y por lo menos hasta etapas intermedias de la infancia. En investigaciones recientes se observó que el regreso a las dietas normales en niños de cinco a quince años produjo caídas en el aprovechamiento intelectual (38).

Este error innato del metabolismo varía según los grupos étnicos como se muestra en la tabla 11 (9).

<b>Irlanda</b>	<b>1 : 4,500</b>
<b>Escocia</b>	<b>1 : 6,000</b>
<b>Alemania Occidental</b>	<b>1 : 6,000</b>
<b>Bélgica</b>	<b>1 : 6,000</b>
<b>Checoslovaquia</b>	<b>1 : 7,000</b>
<b>Polonia</b>	<b>1 : 8,000</b>
<b>Dinamarca</b>	<b>1 : 9,000</b>
<b>Australia</b>	<b>1 : 9000</b>
<b>Irlanda del norte</b>	<b>1 : 10,000</b>
<b>Estados Unidos</b>	<b>1 : 11,000</b>
<b>Austria</b>	<b>1 : 11,000</b>
<b>Inglaterra</b>	<b>1 : 12,000</b>
<b>Yugoslavia</b>	<b>1 : 13,000</b>
<b>Francia</b>	<b>1 : 13,000</b>
<b>Noruega</b>	<b>1 : 13,700</b>
<b>Canadá</b>	<b>1 : 15,000</b>
<b>Nueva Zelanda</b>	<b>1 : 16,000</b>
<b>Suiza</b>	<b>1 : 16,600</b>
<b>Israel</b>	<b>1 : 19,000</b>
<b>México Instituto Nacional de Pediatría, Velázquez Arellano</b>	<b>1 : 20,000</b>
<b>Suecia</b>	<b>1 : 30,000</b>
<b>Japón</b>	<b>1 : 60,000</b>
<b>Finlandia</b>	<b>1 : 100,000</b>

*Tabla 11 Frecuencia de la fenilcetonuria en diversos países ( 9 ).*

Además de la enfermedad clásica del homocigoto que se describe, los heterocigotos pueden tener deficiencia parcial de fenilalanina hidroxilasa y presentar por ello algo de aumento de la concentración de fenilalanina sin trastorno neurológico. Se ha identificado otra variante llamada "benigna", que se caracteriza por aumento de la concentración plasmática de fenilalanina y fenilcetonuria, sin defecto enzimático demostrable en esta variante puede ocurrir o puede no ocurrir retardo mental. Se han identificado otros fenotipos, como la fenilcetonuria pasajera en lactantes; los niños comienzan la vida con lo que parece ser la enfermedad clásica, pero desaparece ulteriormente la anomalía metabólica.

Solo la enfermedad clásica en el homocigoto tiene el efecto devastador mencionado sobre el sistema nervioso central.

El término fenilcetonuria fué introducido por primera vez por Penrose y Quastel en 1937, sugerido por la eliminación de fenilcetona en la orina (40).

En el niño normal, se necesita para la síntesis proteínica menos de 50% del ingreso alimenticio de fenilalanina; esta se convierte en tirosina, parte de la cuál participa en la síntesis de melanina. Al ocurrir bloqueo del metabolismo de la fenilalanina, el aminoácido no es utilizable para la síntesis de melanina y se ponen en acción vías menores de corto circuito, que producen catabolitos alternativos: *ácido fenilpirúvico*, producto de desaminación de la fenilalanina; *ácido fenil-láctico*, producto de la reducción del ácido fenilpirúvico; *ácido orto-hidroxifenilacético* y el *ácido fenilacético* producido por la descarboxilación y oxidación del ácido fenilpirúvico. Mucho de ácido fenilacético (fenilacetato) se conjuga en el hígado con la glutamina y es excretado en la orina como el conjugado fenilacetilglutamina. Algunos de estos metabolitos anormales se

excretan por el sudor, y en particular el ácido fenilacético da un olor intenso afejo o rancio a los niños atacados, figura 17 (40, 27).

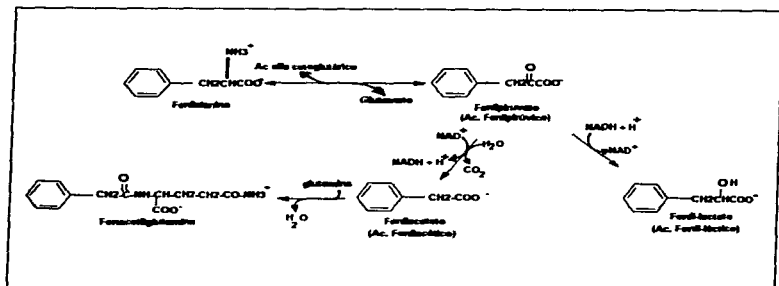


Figura 17 Metabolismo de la fenilalanina en caso de fenilcetonuria (27).

Los cambios morfológicos se limitan al sistema nervioso central (SNC), pero a pesar de las manifestaciones funcionales catastróficas patentes, los cambios cerebrales son inconstantes y no son notables. El cerebro casi siempre presenta disminución de peso y suele haber datos de desmielinización focal pero extensa de la sustancia blanca acompañada de gliosis focal. En ocasiones los focos son blandos y esponjosos y no glióticos y duros. No se ha dilucidado como produce estos cambios el exceso de fenilalanina y, más específicamente, cómo trastorna la mielinización por lo que el consumo de aspartame esta estrictamente restringido para este tipo de pacientes (40).



## 7.11 Aspartame en el embarazo.

### 7.11.1 Ácido aspártico.

El ácido aspártico no atraviesa la placenta con facilidad. En humanos que reciben dosis de hasta 200 mg/kg de aspartame, los niveles de aspartato en el plasma aumentaron durante las dos horas siguientes a la ingestión. Sin embargo, estos niveles se mantuvieron considerablemente por debajo de los niveles normales postprandiales de aspartato. La dosis que se administró en una sola toma es aproximadamente 6 veces el 99 % de la ingestión estimada diaria proyectada. En monos Rhesus próximos a dar a luz se administró aspartato intravenoso por una hora a razón 100 mg/kg /hora. Los niveles de aspartato en plasma materno aumentaron a 80  $\mu\text{mol/dl}$ , los niveles fetales aumentaron solo a 1  $\mu\text{mol/dl}$  demostrando la impermeabilidad relativa de la placenta al aspartato. Se ha visto que es prácticamente imposible que el ser humano ingiera las cantidades suficientes de aspartame para incrementar los niveles de aspartato en el plasma materno en un grado que permita la presencia de cantidades importantes en el feto (55).

### 7.11.2 Metanol.

El metanol que resulta de la hidrólisis del aspartame se oxida para producir formaldehído por el alcohol deshidrogenasa, el formaldehído luego se

oxida muy rápidamente para producir ácido fórmico, el cuál produce la acidosis metabólica y la toxicidad ocular que resulta de administrar dosis intoxicantes de metanol. Cuando se administró una sola dosis oral de 200 mg/kg (equivalente a 20 mg de metanol por kg) el nivel de metanol en la sangre aumentó en un periodo de dos horas a solamente 2.6 mg/dl, lo cuál es muy inferior a los niveles que se relacionan con la toxicidad; este nivel regresó a su nivel original en 24 horas. No se detectaron cambios en el formato sangulneo, pero sí hubo un considerable aumento en el formato urinario, lo que indica que la tasa de síntesis del formato no excede la velocidad de excreción. "Esto parece indicar que en las dosis estudiadas existe poco riesgo por el contenido de metanol en el aspartame". La cantidad máxima de metanol que se encuentra en bebida gaseosa endulzada 100% con aspartame (56 mg/l) es generalmente inferior al contenido de metanol en jugos de fruta y otras fuentes naturales de alimento.

### 7.11.3 Fenilalanina

A diferencia del ácido aspártico, la fenilalanina se concentra del lado fetal de la placenta, en una relación de 1.3 a 1 (55).

Se ha estudiado ampliamente los efectos de la fenilcetonuria materna no tratada y de la hiperfenilalaninemia sobre los hijos nacidos de dichos embarazos. La porción de un estudio de diez años analizó muestras de sangre del cordón umbilical de alrededor de 700,000 pacientes indicaron que niveles inferiores a 60  $\mu\text{mol/dl}$  de fenilalanina en plasma materno no se ha

asociado con la reducción de inteligencia en el producto y han tenido Coeficiente Intelectual (C I) normal pero 60  $\mu\text{mol/dl}$  de fenilalanina puede ser el umbral para un efecto sobre cerebro fetal. Sin embargo niños nacidos de madres con concentración plasmática de fenilalanina mayores a 110  $\mu\text{mol/dl}$  normalmente presentaron retraso mental, y aquellos con concentraciones plasmáticas de fenilalanina mayores a 120  $\mu\text{mol/dl}$  también tuvieron microcefalia. Esto es el caso de la fenilcetonuria (FCU), en que los niveles de sangre materna varían de 120 a 600  $\mu\text{mol/dl}$ , figura 18 .

Es importante recordar que lo que conduce al retraso mental del producto no es simplemente un incremento agudo de fenilalanina sino un nivel alto sostenido en la sangre (9, 55).

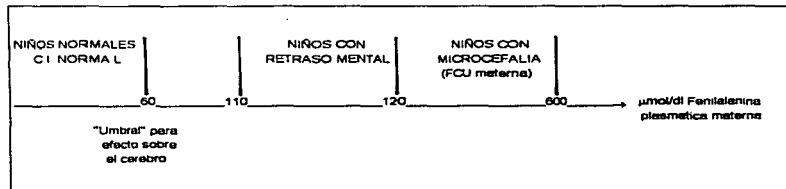


Figura 18 Escala de fenilalanina materna con respecto a las posibles afecciones neonatales (9, 58).

Una evaluación de seguimiento de los niños de este estudio, han corroborado los resultados anteriores. Al evaluar la información sobre los embarazos hiperfenilalaninémicos, se afirmó que. Si existe un umbral de

fenilalanina en la sangre materna para provocar efectos adversos sobre el cerebro fetal durante los embarazos hiperfenilalaninémicos maternos, como se cree que hay, este umbral, sería considerablemente mayor que los niveles sanguíneos de fenilalanina inducidos por la ingestión de aspartame (9, 55).

Cuando se administraron dosis de 10 mg/kg cada 2 horas en un total de tres dosis; 34 mg/kg una sola dosis; 100 mg/kg una sola dosis; 200 mg/kg una sola dosis en personas normales.

Y 10 mg/kg cada dos horas en un total de tres dosis; 34 mg/kg una dosis; 100 mg/kg, una dosis en individuos heterocigotos para la fenilcetonuria se obtuvo lo siguiente (55)

DOSIS	PERSONAS NORMALES	HETEROCIGOTOS PARA LA (FCU)
10 mg / kg 3 dosis	No excedió niveles normales	14 $\mu$ mol / dl
34 mg / kg 1 dosis	No excedió niveles normal	16 $\mu$ mol / dl
100 mg / kg 1 dosis	20 $\mu$ mol / dl	42 $\mu$ mol / dl
200 mg / kg 1 dosis	49 $\mu$ mol / dl	No se sometió a prueba

*Tabla 12 Concentración de fenilalanina en personas normales y heterocigotas para la fenilcetonuria a diferentes dosis (55).*

10 mg/kg = 3 porciones de 354 ml de bebida endulzada con aspartame en una sola comida

100 mg/kg = 33 porciones de 354 ml de bebida endulzada con aspartame en una sola comida

200 mg/kg = 67 porciones de 354 ml de bebida endulzada con aspartame en una sola comida (55).

Todos los niveles críticos quedaron por debajo del nivel sanguíneo sostenido de 110  $\mu\text{mol/dl}$ , que es el nivel en que, según lo sugiere la evidencia, existe el riesgo de daño cerebral del producto (55).

Incluso en la población fenilcetonúrica que no se encontraba bajo dietas con restricción de fenilalanina, el consumo de aspartame no tuvo, efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas de fenilalanina.

Se evaluó el efecto de una dosis de aspartame de 10 mg/kg en una sola comida, sobre las concentraciones plasmáticas de fenilalanina de: adultos normales, heterocigotos para la fenilcetonuria, hiperfenilalaninémicos leves y homocigotos para la fenilcetonuria no tratados (9).

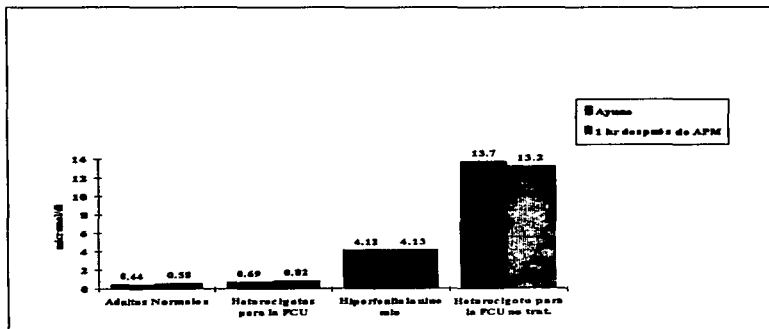


Figura 19 Concentraciones plasmáticas de fenilalanina después de la ingestión de 10 mg/kg de aspartame (9).

En consecuencia 10 mg/kg de aspartame en una sola comida no produjo cambios en las concentraciones plasmáticas de fenilalanina con respecto a los ya elevados valores basales en los homocigotos fenilcetonúricos no tratados ó en los hiperfenilalaninémicos leves. Las concentraciones plasmáticas de fenilalanina de los adultos normales y de los heterocigotos fenilcetonúricos permanecieron dentro del límite postprandial normal. Por lo tanto con base en amplios datos farmacocinéticos, no es posible que una persona consuma suficientes productos con aspartame como para elevar y mantener concentraciones plasmáticas de fenilalanina semejantes a las asociadas con efectos adversos en la población fenilcetonúrica o durante embarazos fenilcetonúricos.

La cantidad de fenilalanina que se obtiene del aspartame es pequeña en comparación a la que se obtiene de los alimentos (9).

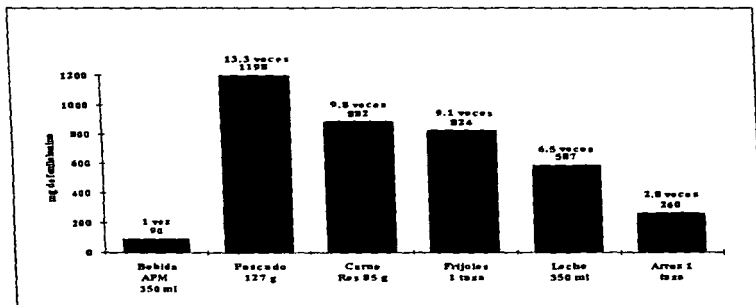


Figura 20 Contenido de fenilalanina en los alimentos (9).

<b>Bebida endulzada con aspartame</b>	<b>350 ml</b>	<b>1.0 vez de fenilalanina</b>
<b>Pescado (filete cocido)</b>	<b>127g</b>	<b>13.3 veces de fenilalanina</b>
<b>Carne de res (molida cocida)</b>	<b>85g</b>	<b>9.8 veces de fenilalanina</b>
<b>Frijoles negros cocidos</b>	<b>1 taza</b>	<b>9.1 veces de fenilalanina</b>
<b>Leche descremada</b>	<b>350 ml</b>	<b>6.5 veces de fenilalanina</b>
<b>Arroz blanco cocido</b>	<b>1 taza</b>	<b>2.8 veces de fenilalanina</b>

El aspartame aporta a la dieta un porcentaje muy pequeño de fenilalanina en comparación con la dieta normal. (9)

Estudios exhaustivos sobre toxicología en el desarrollo en varias especies animales no han demostrado efectos materno-tóxicos, fetotóxicos ni teratogénicos, incluso después de dosis enormes de aspartame.

Basándose en datos sobre consumo, información farmacocinética, estudios en animales y una amplia evolución clínica de la importancia de las concentraciones sanguíneas de la fenilalanina de la madre para el feto, no existe ninguna razón científica válida o evidencia experimental por la que las mujeres embarazadas no podrían consumir con seguridad productos que contienen aspartame con riesgo para el feto. La única excepción es el caso de las mujeres embarazadas con diagnóstico de fenilcetonuria, quienes deben restringir la fenilalanina de todas las fuentes dietéticas incluyendo el aspartame (9, 55).

### 7.12 Ingesta de aspartame por fenilcetonúricos (sin tratamiento).

Se determinó fenilalanina plasmática administrando una sola dosis no encontrando efecto significativo sobre los valores de por si ya elevados.

Por lo tanto, en el caso de un niño fenilcetonúrico que ya no se encuentra bajo dieta con restricciones de fenilalanina o en el caso de la fenilcetonuria no diagnosticada, el consumo ocasional de productos con APM no implicaría un riesgo adicional al que tendría con sus dietas normales (10).

### 7.13 Urticaria inducida por aspartame.

Muy al contrario de otras investigaciones una carta dirigida al J. Allergy Clin Immunol por Anthony Kulczycki, Jr., MD se contrapone a la investigación realizada por Geha y col. , Anthony Kulczycki indica que el aspartame sí causa urticaria aguda retrasada o crónica y angioedema en la población mencionando una serie de defectos en el estudio realizado por Geha y col como el que 32 pacientes se rehusaron a participar quienes probablemente son alérgicas al aspartame, también sujetos con severo retraso en los síntomas podrían declinar la participación por el potencial de una severa reacción, así diversos aspectos del estudio de Geha designa que puede ser selectivo y desanima la participación de sujetos que probablemente pudieran ser alérgicos al aspartame. También debió haberse suprimido la ingestión de astemizole (tratamiento para urticaria) antes de las pruebas con aspartame. Kulczycki menciona deficiencias en el plan de estudio de Geha y refiere que esto no refleja exactamente la incidencia de urticaria ocasionada por aspartame (33).



#### 7.14 Predicciones de desarrollo neurotóxico relacionado con el aspartame.

Se revisaron 126 sustancias químicas clasificadas en 8 categorías con 210 estudios. El aspartame estuvo clasificado en una de las categorías "aditivos para alimentos" intentando identificar un posible desarrollo neurotóxico que repercutirá en el peso al nacer crecimiento y viabilidad. El desarrollo neurotóxico se define como una significativa alteración en el comportamiento neurohistológico, neuroquímico y neurofisiológico y una importante o notoria dismorfología del sistema nervioso central (SNC).

La revisión literaria que realizaron Goldey, Tilson y Crofton se basó principalmente en Faber and O'Donogue y en el Catalogue of Teratogenic Agents. Como la dosificación del aspartame fue después del nacimiento se reportó que:

- No hubo efecto o cambio sobre el crecimiento después de nacer
- No hubo efecto sobre la razón o proporción de vida al nacer (viabilidad)
- No hubo efecto sobre la sobrevivencia de los cachorros hasta los 6 días de nacidos.
- No hubo informe sobre positividad o negatividad sobre desarrollo teratogénico sobre el SNC (22).

Posteriormente Goldey, Tilson y Crofton revisaron información de Chemoff/Kavlock que estudió el efecto de aspartame en ratas Sprague-Dawley de manera postnatal por vía oral (en la dieta) con una dosis 2, 4, y 6% mencionando que es probable que los efectos neurotóxicos de algunas sustancias químicas puedan ser restringidas a la exposición que ocurre durante periodos posteriores del desarrollo del sistema nervioso encontrando que el aspartame afectó neurológicamente a las ratas cuando fueron expuestas en un período postnatal mientras la exposición prenatal de

aspartame falló al inducir cualquier cambio detectable en idéntica medida. Por lo tanto la importancia del periodo de exposición por espacios de desarrollo del sistema nervioso (el cuál en roedores se extendió en el periodo postnatal). Hasta aquí una protección neonatal tal como lo prueba Chernoff/Kavlock en la cuál los límites de exposición en útero, y datos de un periodo postnatal temprano, podría ser improbable a detectar sustancias químicas las cuáles dañen sistemas que tengan desarrollo prolongado tal como el SNC determinando esto al aspartame como un desarrollador neurotóxico con alteraciones en el comportamiento neurofisiológico o neurohistológico (22).

#### 7.15 Aspartame y dolor de cabeza.

Se han encontrado reportes de dolor de cabeza asociado específicamente a la ingestión de productos que contienen aspartame como el que reporta H.J. Roberts en su carta dirigida a la revista *Neurology* en agosto de 1995, además H.J. Roberts indica que las investigaciones sobre aspartame guían equivocadamente tanto a investigadores como a lectores ya que no mencionan que el aspartame es causante de convulsiones, depresión, hiperactividad, y cambios cognoscitivos en niños, confusión mareos, problemas visuales, temblor e insomnio (41).

Además el autor de esta carta menciona que los estudios sobre neurotoxicidad deben ser realizados por corporaciones neutras para que en el momento de emitir sus resultados sean imparciales ya que expresa que en un experimento realizado por Walton y col quienes acertaron a investigar si las personas con un historial depresivo eran mas vulnerables a los efectos

adversos del aspartame la compañía NutraSweet se negó a vender directamente a estos investigadores (41).

#### 7.16 Cultivos celulares y aspartame.

Se realizaron estudios en cultivos celulares de neuronas y cultivos celulares de astrocitos, a ambos tipos de cultivos se aplicaron diferentes dosis de aspartame para comprobar la existencia de daño celular asociado con el endulzante se evaluó el calcio eliminado y la deshidrogenasa láctica (LDH) liberada por los dos tipos de células empleando citrato de sodio como control .

##### a) En células neuronales:

A la concentración de 0.1 mM de aspartame en 22 horas de incubación se eliminó 20% de calcio sin liberación de LDH es decir sin daño celular.

A la concentración de 0.5 mM de aspartame se eliminó 40% de calcio sin liberar LDH es decir sin daño celular.

A la concentración de 1.0 mM de aspartame se presentaron cambios en la apariencia y morfología de las células pero sin liberación de LDH.

A la concentración de 10.0 mM de aspartame se liberó calcio multiplicándose 13 veces y presentando cambios en la morfología celular.

##### b) En astrocitos:

Solo hasta 5 mM de aspartame se presentaron cambios morfológicos e incremento del flujo de calcio y pérdida de LDH (52).

A las células control astrocitos y neuronas se les agregó citrato 10.0 mM el cual no causó ni flujo de calcio ni pérdida de LDH ni cambios morfológicos .

Con esto se demuestra que el APM presenta efectos adversos en los dos tipos de células sin embargo para los casos en vivo existe la necesidad de estudios relacionados para evaluar la seguridad de este aditivo para alimentos que cada día cobra mas fuerza entre adultos y niños (52).

#### 7.1.7 Aspartame por periodos largos.

Se administraron 75 mg/kg de aspartame por día a 108 personas voluntarias de 18 a 62 años utilizando un blanco y un placebo por un periodo de 24 semanas, tres veces al día.

No hubo cambios persistentes en sus signos vitales, peso corporal, resultados de laboratorio, los niveles en sangre de ácido aspártico, fenilalanina y metanol o formato, habiendo excreción urinaria de formato no hubo diferencia significativa estadísticamente entre ambos grupos (placebo y aspartame).

El incremento en sangre de fenilalanina podría producir alteraciones en la actividad de los neurotransmisores del cerebro resultando en cambios en el comportamiento. Otro aspecto podría ser el efecto del metanol o del formato primer responsable de la acidosis metabólica y toxicidad ocular asociado con intoxicación por metanol.

Se observó por lo tanto que el consumo de aspartame en dosis largas no se asocia con experiencias adversas en adultos sanos(35).

### 7.18 Aspartame y epilepsia.

Después de una extensa búsqueda de individuos que aseguraban presentar ataques epilépticos posterior a la ingesta de aspartame, 18 individuos (16 adultos y 2 niños) fueron admitidos. Se les administró una dosis oral de 50 mkg con doble ciego y control placebo a 0800, 1000 y 1200 horas siendo monitoreados por 5 días

Las concentraciones de fenilalanina se incrementaron significativamente después de la ingestión de aspartame en dosis de 50 mkg a 83.6  $\mu\text{mol}$  comparada con el placebo 52.3  $\mu\text{mol}$ .

Los resultados sugieren que el aspartame en dosis de 50 mkg no provocan ataques epilépticos (44).

## 8.0 PRODUCCIÓN Y CONSUMO DE EDULCORANTES

El edulcorante de mayor consumo mundial es indiscutiblemente, la sacarosa, proveniente de la caña de azúcar o de la remolacha y cuya producción en el orbe alcanza de 95 a 100 millones de toneladas anuales; su consumo per capita anual excede los 40 kg en el mundo occidental. En México la superficie destinada a este cultivo era en 1985 de unas 480,000 hectáreas, con rendimiento promedio de 7.3 t/ha y una producción anual superior a los 3.5 millones de toneladas. Es todavía el edulcorante más importante en América Latina. En la tabla 13 se presentan datos del United States Department of Agriculture (U.S.D.A.) referentes a la producción de sacarosa en diversos países del mundo y sus consumos aparentes. Por diversas causas, probablemente la más importante de ellas siendo el desarrollo biotecnológico para la producción de jarabes con alto contenido de fructosa High Fructose Corn Syrup (H.F.C.S) y nuevos edulcorantes sintéticos no calóricos, (la producción mundial se analiza en la tabla 14) el precio internacional de la sacarosa conoció uno de sus niveles mas bajos en 1985 0.0518 dólar/kg y aunque se ha incrementado de nuevo, difícilmente cubre el costo de producción que en el mejor de los casos era de 0.22 - 0.28 dólar/kg (21).

Otro factor importante a considerar en el análisis de la industria de los edulcorantes, es el evidente estancamiento que ha sufrido la demanda. Por ejemplo, en Estados Unidos el consumo total de edulcorantes per capita subió de 59.3 kg en 1972 a 61 kg en 1980, es decir 3%. (Sin embargo, en el mismo periodo el consumo total de los edulcorantes calóricos solo se incrementó un 1%); el máximo se alcanzó en 1979 con el consumo per capita

PAÍS	PRODUCCIÓN		CONSUMO	
	MILES DE TONELADAS	%	MILES DE TONELADAS	%
CEE	13 608	14.1	11 533	11.8
BRASIL	8 200	8.5	6 300	6.4
EX UNIÓN SOVIÉTICA	7 800	8.1	13 300	13.6
INDIA	7 663	7.9	9470	10.1
CUBA	6 750	6.7	—	—
EUA	5 443	5.6	7280	7.4
MÉXICO	3 630	3.8	3550	3.6
CENTROAMÉRICA	1798	1.9	965	1.0
TOTAL	96 514	100.0	97 958	100.0

*Tabla 13 Principales países productores de sacarosa, producción y consumo estimado para 1985-1986 Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA) (21).*

año	1975	1982	1983	1984	1985
PAÍS					
ESTADOS UNIDOS	480	2810	3265	3950	4600
JAPÓN	100	525	588	635	670
CANADÁ	—	110	160	208	265
CEE	—	200	250	280	280
PROD. MUNDIAL	580	4000	4600	5500	6300

*Tabla 14 Producción mundial de jarabes fructosados (miles de toneladas en base seca) (21).*

de 59 kg y para 1984 ya era de 57.6 kg. Existe una evidente tendencia mundial a disminuir el consumo de edulcorantes calóricos en favor de los sintéticos no calóricos.

Por otro lado, dentro de los edulcorantes calóricos la sacarosa ha venido perdiendo mercado desde los 70's. En la figura 21 se puede apreciar el avance de los jarabes fructosados en Estados Unidos. En dicha figura se observa igualmente que los edulcorantes calóricos son en realidad muy limitados, la miel de abeja tiene un mercado muy estable. También es importante señalar que dentro de los edulcorantes de maíz, se está considerando a los hidrolizados (sólidos de maíz o jarabes glucosados) cuya función no es siempre la de un edulcorante (21).

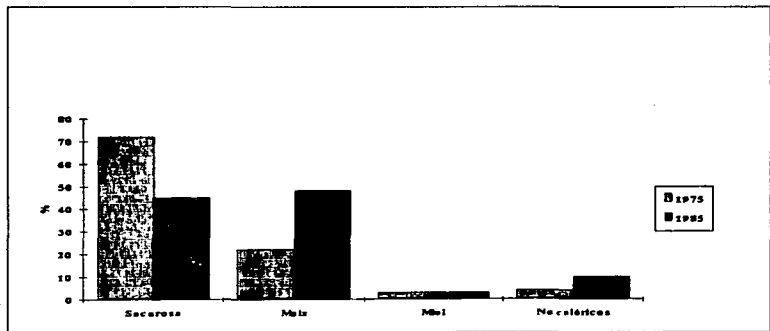


Figura 21 Distribución del consumo de edulcorantes en Estados Unidos (21).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



Analizando el mercado norteamericano, principal destino de las exportaciones de la sacarosa producida en América Latina, se observa una caída en el consumo del 2.4 % promedio anual de 1972 a 1984 con las más drásticas disminuciones en los últimos años. El departamento de Agricultura de los Estados Unidos estima en 2.5 millones de toneladas el decremento en el consumo para 1984. En ese mismo año se consumieron, 8.5 millones de toneladas de sacarosa y entre 4.2 y 4.3 millones de toneladas de jarabes fructosados. No se estima una producción de H.F.C.S. superior a 5.7 millones de toneladas anuales en Estados Unidos puesto que los mercados, sobre todo el de las bebidas carbonatadas, han sido saturados. La producción en Canadá y Japón parecen igualmente haber llegado a estabilizarse, mientras que en la Comunidad Económico Europea (CEE) se encuentra estable pero muy por debajo del mercado potencial. (La producción mundial se analiza en la tabla 14).

El edulcorante sintético más común hasta finales de los 70's era la sacarina la cuál se obtiene por síntesis química a partir de tolueno era una de las mejores opciones no calóricas. Con casi un siglo en el mercado, esta siendo desplazada actualmente por el primero de varios desarrollos biotecnológicos: el dipéptido aspartame. En la figura 22 se muestra la evolución del consumo de los edulcorantes no calóricos en Estados Unidos.

Es necesario indicar que dada su naturaleza química, el edulcorante es asimilado y en teoría aportaría calorías, pero dadas las dosis tan pequeñas en que se utiliza, su aportación calórica resulta insignificante (21)

La marcada tendencia a disminuir el consumo de sacarosa repercute notablemente en la economía de México. La agroindustria cañera es, sin

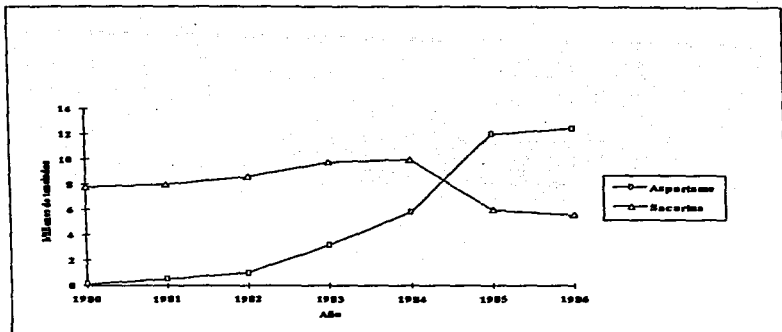


Figura 22 Consumo de edulcorantes no calóricos en Estados Unidos (equivalentes en sacarosa) (21)

duda, una actividad de gran importancia para la economía del país. Alrededor de 300 mil familias dependen directamente de esta actividad; de estas un 74% se ubican en zonas rurales. De manera indirecta, un gran número de individuos dependen de la agroindustria, dado que aproximadamente por cada empleo que genera el sector azucarero, existen cinco empleos en otras ramas industriales y de servicios ligados estrechamente a la agroindustria (21).

La industria azucarera sufre un impresionante deterioro, no solo se presenta el hecho de que el consumo disminuye sino que, por otra parte, las compras de azúcar que se han tenido que hacer al exterior, para satisfacer el consumo nacional de los últimos años contrastan con la captación de divisas que en otro tiempo tuvieron su origen en la exportación de este producto al

mercado internacional. El volumen de importación de azúcar (valor crudo) en 1991, alcanzó la cifra récord de 1,400 000 toneladas, lo que representó poco más del 33% del consumo interno estimado para ese mismo año; se estima que las importaciones de azúcar para 1994 serán del orden de 1 millón de toneladas, de estas, el 20 % provendrán de los Estados Unidos como azúcar refinada.

La empresa más importante en el ámbito de los edulcorantes no calóricos es NutraSweet en su producción de aspartame. Esta empresa tenía hasta diciembre de 1992 la patente para la exclusividad de producción de aspartame en Estados Unidos, pero una vez abierto el mercado, ha seguido dominándolo debido al número de convenios que presenta con sus consumidores como la Coca Cola Inc, Pepsi Co Inc, etcétera. Esta compañía cubre el 33% del mercado de los refrescos de cola, el 23 % de las bebidas de fruta y el 20% de yogurt (12, 21).

En sus inicios, la marca de NutraSweet fue comercializada por los descubridores del aspartame. GD Searle Inc, pero al finalizar la patente en abril de 1987, se convirtió en una subsidiaria de Monsanto Co. Originalmente, la producción de aspartame solo se realizaría dentro del territorio estadounidense, en las plantas de Manteno IL, University Park IL, Augusta GA y Harbor Beach MI, pero en julio de 1990 se publicó que ya que el consumo de bebidas dietéticas de Brasil ocupaba el tercer puesto mundial, se pretendía abrir una planta en San José dos Campos, Brasil. La inversión para dicha planta con capacidad de 100 toneladas por año, sería de dos millones de dólares. Esta inversión puede considerarse muy baja ya que solo en 1987 se requirieron de 22 mil dólares para mejorar la tecnología de la planta de Georgia. Finalmente la planta inició su producción de 5,000 toneladas/año con una inversión mucho más grande de lo anteriormente citado. Así mismo,

en 1991 se publicó el proyecto de producción de la planta en Dunkirk Francia. Esta planta se realizará bajo la unión de las compañías NutraSweet y Ajinomoto Co. La inversión estimada fluctúa ampliamente de acuerdo a la referencia siendo de 370 millones de dólares, 140 millones de dólares y 800 millones de francos. La capacidad se reporta alrededor de las 2,000 toneladas/año y se pensó que iniciara su producción a finales de 1993 o principios de 1994.

La otra gran compañía presente en la producción de aspartame es la Holland Sweetener Corporation (HSC), que se originó de la unión de dos compañías, la DSM de Holanda y la Toyo Soda de Japón. El producto salió al mercado en septiembre de 1988 bajo el nombre de Sanecta. La planta de producción se encuentra en Geleen, Holanda. Esta compañía presenta una producción de aproximada de 2 000 toneladas/año. Ha logrado nulificar las patentes en Suiza, Suecia y Noruega. También logró que la Comisión Europea impusiera un impuesto de importación para NutraSweet y Ajinomoto de \$38/kg y \$41/kg respectivamente. Esto corresponde a un incremento del 70%. De esta forma, el precio del aspartame importado en la (CEE) Comunidad Económica Europea se duplicó por lo que la HSC pudo abrirse camino en el mercado europeo ya que la importación era de aproximadamente 700 toneladas/año. En mayo de 1992 la HSC publicó que en los siguientes 2 ó 3 años planeaba invertir 60 millones de dólares para cuadruplicar su producción a 2.05 millones de toneladas al año y así poder competir en el mercado norteamericano tan pronto como expire la patente de NutraSweet (12, 21).

Dentro de la lucha en el mercado del aspartame se encuentra también una empresa netamente mexicana, Enzimologa SA de CV . La planta se encuentra ubicada en Monterrey, Nuevo León . Esta empresa se fundó en 1982

recaudando aproximadamente un millón de dólares en ventas y funcionando con un personal de 90 empleados aproximadamente.

Esta es una de las pocas empresas en el país que se desarrolló con éxito en lo que a biotecnología se refiere. Con sus productos y procesos consiguió penetrar en mercados difíciles como Europa y logró exportar a países de Escandinavia. En un estudio realizado por el gobierno de España a través de Programa de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED-D, la Comisión Económica para América Latina y el Caribe de las Naciones Unidas (CEPAL) así como el apoyo de la Comisión Latinoamericana de Ciencia y Tecnología (COLCYT), la Organización de los Estados Americanos (OEA) y de diversas instituciones responsables de la ejecución en respectivos países, se consideró a Enzimologa como una de las 100 empresas innovadoras de Iberoamérica. Este hecho motivó a los realizadores de este proyecto y nos dio un ejemplo de que la biotecnología en nuestro país si tiene futuro, no obstante esta empresa actualmente ha cerrado sus puertas (12, 21).

## **9.0 REGLAMENTO PARA EL CONSUMO DE EDULCORANTES**

El auge en el consumo de edulcorantes sintéticos creó la necesidad de reglamentar su uso elaborándose las siguientes reglas.

El uso del dipéptido fue aprobado por la Oficina de Drogas y Alimentos (FDA) en 1974, aprobación que fue cancelada posteriormente hasta obtenerse resultados de un Comité de Investigación Pública, cuyas averiguaciones se llevaron a cabo en 1980. Subsecuentemente, la FDA autorizó el uso de aspartame en ciertos alimentos secos en 1981 según el Federal Register del 24 de julio de 1981 y en bebidas gaseosas en 1983 según el Federal Register del 8 de julio de 1983. Desde entonces se ha comercializado a nivel mundial en una serie de productos, tabla 16 (35, 55).

Mientras que en Francia su uso fue autorizado en 1979 y en el Reino Unido en 1983 en espera de que se realizaran estudios mas profundos y prolongados que probaran su inocuidad asignándole una ingesta diaria admitida (IDA) temporal de 40 miligramos por kilogramo de peso corporal (mkp) (58).

La IDA aceptada de aspartame autorizada por la FDA, en base a estudios de seguridad hechos con humanos y animales, es de 50 mkp según reportes del Federal Register publicado el 22 de febrero de 1984 (35, 55).

Según el diario oficial publicado el 18 de enero de 1988 de la Cd. de México y lo propuesto por la Comunidad Económico Europea (CEE) el 18 de

septiembre de 1990 y el 20 de marzo de 1991, la reglamentación para aditivos de alimentos es la siguiente.

a) Se entiende por aditivos las sustancias que se añaden a los alimentos y bebidas, que con el objeto de proporcionar o intensificar aroma, color o sabor. Queda prohibido su uso para ocultar defectos de calidad.

b) Para la autorización de un aditivo el interesado adjuntará a la solicitud correspondiente la siguiente información.

- Nombre químico y sinónimo más conocido, si se trata de sustancia química ó género y especie, si se trata de un producto derivado de un animal o vegetal.
- Cuando proceda fórmula química condensada y estructural, si se conoce.
- Justificación de su función tecnológica.
- Estudios toxicológicos de origen nacional o extranjero a corto y largo plazo en los que se incluyan la DL<sub>50</sub> en animales mamíferos de laboratorio y la ingesta diaria admitida (IDA) para evaluar la inocuidad, especialmente con relación al cáncer.
- Los métodos analíticos para determinar su identidad, pureza y contaminantes.

c) Se prohíbe la adición de aditivos para.

- Encubrir alteraciones y adulteraciones en la materia prima o en el producto terminado.
- Disimular materias primas no aptas para el consumo humano.
- Ocultar técnica y procesos defectuosos de elaboración, manipulación almacenamiento y transporte.
- Reemplazar ingredientes en los productos que induzcan a error o engaño sobre la verdadera composición de la misma.
- Alterar los resultados analíticos de los productos en que se agregan (15).

d) Cuando la Secretaría de Salud tenga conocimiento, basado en investigación científica fidedigna, de que un aditivo muestra indicio de efectos cancerígenos o acumulativos o cualquier otro riesgo a la salud, de inmediato prohibirá su importación, elaboración, almacenamiento distribución y venta, y en su caso cancelará su registro sanitario.

Dentro de los aditivos alimentarios encontramos a los edulcorantes sintéticos. Se entiende por edulcorante sintético nutritivo o no nutritivo, la sustancia organico-sintética, que puede sustituir parcial o totalmente el sabor dulce del azúcar, se permite su empleo en los límites que establece la Secretaría de Salud para ser empleados como aditivos o bebidas para regímenes especiales de alimentación, es decir alimentos o bebidas para ser consumidos por personas cuya ingesta de carbohidratos debe ser restringida. Solo se permiten los siguientes. Aspartame, Sacarina cálcica, Sacarina sódica, Xilitol y los que autorice la Secretaría de Salud (15).

Considerando que el principio básico de toda norma en materia de edulcorantes y sus condiciones de uso ha de ser la necesaria protección de los consumidores.

Conociendo la información científica y toxicológica más reciente sobre dichas sustancias, éstas se han de permitir únicamente para determinados productos alimenticios y en determinadas condiciones de uso (14).

Los edulcorantes dan un sabor dulce sin añadir calorías o añadiendo menos que los azúcares utilizados normalmente para endulzar a los alimentos. Además, impiden el desarrollo de muchas bacterias. Esto significa que pueden contribuir a reducir las caries (enfermedad bacteriana) y también pueden frenar el deterioro, producido por las bacterias, de algunos



alimentos. Por último, tienen una aplicación particular en alimentos para diabéticos.

Como consecuencia de la demanda de los consumidores, los productores de alimentos han desarrollado nuevos edulcorantes, a menudo adaptados a un alimento determinado, y han desarrollado otros productos alimenticios con gran aceptación que contienen edulcorantes.

Aunque la demanda de los consumidores haya impulsado la utilización de edulcorantes, ésta también ha sido fomentada por razones médicas expuestas en los informes gubernamentales en Alemania y el Reino Unido. Este último recomendaba que los fabricantes de alimentos deberían ofrecer productos alternativos bajos en azúcar o sin azúcar, en particular los destinados al consumo infantil.

Por supuesto, debe tenerse en cuenta también la recomendación del Comité de Alimentación Humana (CAH) que indica que no deberían emplearse en los alimentos especialmente preparados para bebés y niños de hasta tres años de edad, salvo disposición específica en la materia.

Es evidente que los edulcorantes deben aparecer en la lista de ingredientes. No obstante, algunos estados miembros exigen que se advierta en el etiquetado la presencia de edulcorantes de carga, cuando sea el caso, debido a sus posibles efectos laxantes. Es deseable una armonización del etiquetado. Del mismo modo, habrá que señalar en la etiqueta (ya se hace actualmente, pero no existe obligación de hacerlo) la presencia de aspartame, en los productos que lo contengan, para prevenir a los que padecen fenilcetonuria (13).

Las etiquetas de los edulcorantes, ostentarán la cantidad y la forma de empleo así como el porcentaje y función de conservadores y antioxidantes empleados (15).

Se considera como sustituto de azúcar, el aspartame, presentado únicamente en envases individuales conteniendo igual o más del equivalente, en poder edulcorante, a dos cucharadas de azúcar. Cabe destacar que este sustituto no podrá emplearse para cocinar u homear.

Son productos para regímenes especiales de alimentación, los "refrescos sin calorías" y los "refrescos bajos en calorías".

Con la denominación de "refrescos sin calorías, se entiende la bebida refrescante en la que se ha sustituido el azúcar con sacarina o aspartame. El producto terminado contendrá menos de una caloría por envase de consumo individual.

Con la denominación de "refresco bajo en calorías" se entiende la bebida refrescante en la que se ha sustituido parcialmente el azúcar u otro edulcorante, con sacarina o aspartame. El valor calórico de este producto será, cuando mucho, 50% del correspondiente al producto elaborado con azúcar. En ningún caso contendrá más de 20 calorías por 100 ml del producto terminado. Los refrescos edulcorados con aspartame, indicarán.

- a) La cantidad en mg de aspartame utilizada.
- b) Contenido de calorías por envase de consumo individual y .
- c) Los siguientes textos: (15)

"Este producto no debe consumirse por personas que padezcan fenilcetonuria porque contiene fenilalanina. "Su consumo no se recomienda para mujeres embarazadas y niños menores de siete años" (13).

Según la CEE el aspartame solo podrá utilizarse en los productos alimenticios mencionados en la tabla 16 y en la cantidad que se indica (14).

<b>PRODUCTO ALIMENTICIO</b>	<b>NIVEL MÁXIMO</b>
<b>Bebidas no alcohólicas</b>	
Bebidas aromatisadas de bajo valor energético o sin azúcar a base de agua	600 mg/l
Bebidas de bajo valor energético o sin azúcar a base de leche	600 mg/l
Bebidas de bajo valor energético o sin azúcar a base de jugos de fruta	600 mg/dl
<b>Postres</b>	
Postres de bajo valor energético o sin azúcar a base de agua	1000 mg/kg
Postres de bajo valor energético o sin azúcar a base de leche	1000 mg/kg
Postres de bajo valor energético o sin azúcar a base de frutas	1000 mg/kg
Postres de bajo valor energético o sin azúcar a base de huevo	1000 mg/kg
Postres de bajo valor energético o sin azúcar a base de cereales	1000 mg/kg
Postres de bajo valor energético o sin azúcar a base de grasas	1000 mg/kg
Cereales para el desayuno	1000 mg/kg
<b>Helados comestibles</b>	
Helados comestibles a bajo valor energético o sin azúcar	800 mg/kg
<b>Fruta</b>	
Fruta de bajo valor energético o sin azúcar enlatada o embotellada	1000 mg/kg
Compotas, leches, mermeladas	1000 mg/kg
Preparados de fruta de bajo valor energético	300 mg/kg
<b>Productos de confitería</b>	
Productos de confitería sin azúcar	2000 mg/kg
Productos de confitería de bajo valor energético o sin azúcar a base de cacao o nuez	2000 mg/kg
Productos de confitería de bajo valor energético o sin azúcar a base de fécula	2000 mg/kg
Pastas para untar de bajo valor energético o sin azúcar a base de cacao, leche, nuez o materias grasas	1000 mg/kg
Gomas de mascar sin azúcar	550 mg/kg
<b>Productos de panadería</b>	
Productos de panadería fina para fines de alimentación especiales	1700 mg/kg
<b>Pescados, crustáceos, moluscos</b>	
Conservas agrídulces y marinados de pescado, crustáceos y moluscos	300 mg/kg
<b>Legumbres y hortalizas</b>	
Preparados y conservas agrídulces de legumbres y hortalizas	300 mg/kg
<b>Bebidas alcohólicas</b>	
Sidra y vino de uvas	600 mg/l
Cervezas de los siguientes tipos:	
Gueuze, krick-lambic, biere de table (contenido original de mosto no superior al 6%), oud bruin, oberliges Einfachbier (contenido original de mosto no superior al 6%)	600 mg/l
<b>Otros</b>	
Salsas emulsionadas	350 mg/kg
Salsas no emulsionadas	350 mg/kg
Mostaza	350 mg/kg
Ensaladas preparadas con salsas	300 mg/kg
<b>Dietas especiales</b>	
Alimentos preparados para el control del peso que reemplazan el total de alimentos ingeridos diariamente o una comida determinada	800 mg/kg
Preparados completos y complementos nutritivos para uso bajo control médico	1000 mg/kg
Complementos dietéticos líquidos	600 mg/kg
Complementos dietéticos sólidos	2000 mg/kg

Tabla 15 Productos alimenticios con valores máximos de aspartame (14).

## 10.0 DISCUSIÓN

En el presente trabajo se realizó una revisión general sobre aspectos de interés en el consumo de aspartame, cubriendo información fisicoquímica, bioquímica, toxicológica, económica y legal desde su hallazgo hasta la actualidad.

En el aspecto fisicoquímico, se encontró que el aspartame es poco soluble en agua a 25°C (1% o 10.2 mg/ml) pero esta aumenta bastante a pH mas ácido o básico en caliente que en disoluciones neutras y frías; la característica de mayor importancia que presenta el aspartame es su capacidad edulcorante de 180-200 veces superior al de la sacarosa.

En lo que se refiere a su estabilidad a diferentes pH, la estabilidad máxima del aspartame se encuentra en un rango de pH de 3-5, lo cual lo hace bastante aceptable en la elaboración de bebidas carbonatadas y en general en la industria refresquera.

Por otro lado, en cuanto a su estabilidad máxima a diferentes temperaturas se reporta como temperatura óptima la de 25 °C, sin embargo a temperaturas mayores, alrededor de 40-50°C su estabilidad se va perdiendo gradualmente sin alterar notoriamente su sabor.

El aspartame descubierto accidentalmente en diciembre de 1965 por el químico James M. Schlatter puede obtenerse por diversos métodos: síntesis química con la desventaja de la obtención de isómeros; síntesis enzimática donde existen varios procesos enzimáticos más específicos con mayores o menores inconvenientes; y mediante la tecnología del ADN recombinante.

Analizando los aspectos bioquímicos de interés en el consumo de este edulcorante, se podría señalar lo siguiente: es un edulcorante fácilmente digerible ya que es absorbido por células mucosas del lumen intestinal y posteriormente hidrolizado (metabolizado) de modo intracelular por las esterasas y dipeptidasas en metanol y los aminoácidos fenilalanina y ácido aspártico respectivamente, distribuyéndose así a circulación general.

Después de una serie de averiguaciones basada en estudios de seguridad hechos en humanos y animales la FDA determinó para 1984 una (IDA) ingesta diaria admitida de 50 (mkp) miligramos por kilogramo de peso corporal permitiendo su uso a personas cuya ingesta de carbohidratos sea restringida, aceptándose para la aplicación en alimentos para diabéticos y en una amplia variedad de alimentos y bebidas para usos en cocina, destacándose que el edulcorante no podrá cocinarse u homearse debido a su inestabilidad a altas temperaturas.

La CEE la FDA y el diario oficial de la ciudad de México, marcan un reglamento para aditivos de los alimentos, considerándose el aspartame un aditivo, los cuales imparten o intensifican sabor aroma y color y para la autorización de estos, varios requisitos, desde su origen, nombre químico, justificación de su uso, estudios toxicológicos a corto y largo plazo y la ingesta diaria admitida para determinar la inocuidad de manera específica con respecto al cáncer. Indicando que la venta de alimentos que contengan aspartame, éste debe aparecer en la lista de ingredientes para prevenir a los fenilcetonúricos, porque contiene fenilalanina, así mismo debe indicar la cantidad y forma de empleo

Determinando así, que cuando la Secretaría de Salud tenga la información de que un aditivo muestra efectos cancerígenos, se prohibirá su importación elaboración y hasta la cancelación de su registro sanitario; sin

embargo existe en nuestro país cierto tipo de intereses que conllevan a ocultar efectos nocivos de aditivos alimentarios.

Últimamente se ha visto que existe una tendencia a disminuir el consumo de edulcorantes calóricos en favor de los no calóricos desde la década de los 70's. La sacarina fue el edulcorante sintético más común hasta los 70's ya que era una de las mejores opciones no calóricas, con casi un siglo en el mercado fue desplazada por el aspartame.

Dado al uso y consumo del aspartame y otros edulcorantes la industria azucarera mexicana sufre un importante deterioro, así como el evidente estancamiento que ha sufrido la demanda en los Estados Unidos de sacarosa; en relación a la moda de bajo consumo calórico y estética.

En cuanto a liderazgo en el ámbito de los edulcorantes no calóricos NutraSweet va a la cabeza en producción de aspartame junto con otra gran compañía la Holland Sweetener Corporation (HSC). Existió también una empresa mexicana dentro del mercado del aspartame Enzimóloga S.A. de C.V. la cuál logró penetrar en mercados tan difíciles como Europa. Varias organizaciones del gobierno de España reconocieron a Enzimóloga como una de las 100 empresas innovadoras en Iberoamérica.

En la actualidad existe controversia respecto a la toxicidad y efectos adversos ocasionados por el aspartame, ya que diversos estudios realizados con enfermos hepáticos, diabéticos, obesos, en adultos, niños de un año, adolescentes, durante el embarazo y la lactancia han reportado que no se han encontrado efectos indeseables por el consumo de este edulcorante.

Además se reporta que si la dosis tóxica de metanol ingerido es de 60 a 250 g ; una dosis de 200 mg de aspartame que aportaría 41.1% de ácido aspártico , 50% de fenilalanina y 9.7% de metanol (corresponde a 19.4 mg de metanol) estaría lejos de proporcionar tal cantidad de metanol por lo que de

este modo tampoco se considera tóxico. Asunto que requiere mayor investigación.

El aspartame se metaboliza en el organismo, aumentando los niveles plasmáticos de fenilalanina, por lo que está contraindicado en el caso de personas con fenilcetonuria que sabemos es una enfermedad en la cuál hay incapacidad de degradación de fenilalanina, por la ausencia de la fenilalanina hidroxilasa y en consecuencia la acumulación de este aminoácido que trae consigo daño a nivel de sistema nervioso manifestado como retraso mental.

No obstante la información precedente; en la actualidad ya se han realizado reportes anecdotales de efectos adversos desde mareos, ataques convulsivos, dolor de cabeza, depresión, hiperactividad, confusión, cambios cognoscitivos problemas visuales, temblor e insomnio hasta reportes basados en investigaciones escrupulosas, las cuales reportan desarrollo neurotóxico. Sin embargo toda esta información requiere de estudios mas profundos, los cuales no sean subsidiados por la compañía lider en producción del edulcorante, para dar un juicio imparcial sobre los resultados obtenidos en estas investigaciones.

## 11.0 CONCLUSIONES

Se encuentra que el aspartame por sus propiedades de solubilidad y estabilidad puede ser un buen sustituto de los edulcorantes tradicionales.

Presenta una capacidad edulcorante de 180 a 200 veces superior a la sacarosa.

Con respecto al pH presenta una estabilidad máxima en un rango de 3-5 y una temperatura óptima de 25 °C, sin embargo a temperaturas alrededor de 40-50 °C su estabilidad se pierde.

El dipéptido puede obtenerse por diversos métodos; químico, enzimático y ADN recombinante

Debido a que se hidroliza por dipeptidasas a los aminoácidos ácido aspártico y fenilalanina, y por esterases a metanol es fácilmente digerible. Determinándose una IDA de 50 mkp por diversas corporaciones legales.

La CEE y el diario oficial de la ciudad de México ha permitido el uso de aspartame a personas cuya ingesta de carbohidratos es restringida.

Además, el reglamento señala que la presencia de edulcorantes en los alimentos debe estar indicada en la lista de ingredientes, así como su cantidad para prevenir a los fenilcetonúricos.

El aspartame no se puede utilizar para freír, cocinar u hornear ya que pierde sus propiedades.

Debido al aumento en el consumo de edulcorantes no calóricos se ha visto mermada la economía de la industria azucarera a nivel mundial



encabezando el liderazgo de los edulcorantes no calóricos, la compañía NutraSweet y la Holland Sweetener Corporation.

A pesar de que el aspartame presenta grandes ventajas para su uso, existe ya el precedente de causar desarrollo neurotóxico y otro tipo de efectos adversos, por lo que es de gran importancia realizar estudios profundos en este aspecto, para determinar bajo que normas se sigue o no empleando. Estos estudios de preferencia no deberán ser subsidiados por la compañía encabezadora para así poder otorgar un veredicto imparcial sobre los resultados obtenidos en relación a que existe duda con respecto a los efectos tóxicos de este edulcorante.

## 12.0 BIBLIOGRAFÍA

\*1.- ANTHONY, Catherine, Norma Jane Kolthoff, Anatomía y fisiología, 9ª Ed., Interamericana, Méx. D.F. 1978, pp 267.

2.- ASPINALL, Richard L. y col., "Effects on a variety of physiological parameters related to inflammation and metabolism". Journal of Environmental Pathology and Toxicology, 3 (1980), 387.

\*3.- BADUI Dergal, Salvador, Héctor Bourges Rodríguez, Antonio Anzaldúa Morales, Química de los alimentos, 3ª Ed., Alhambra Mexicana, S.A. de C.V. Méx. D.F., 1993 pp 412, 413, 483, 485.

4.- BAKER, George L, "Aspartame ingestion during lactation", University of Iowa College of Medicine, Iowa, 28, (1980) 565-576.

5.- BECERRO de Bengoa, V. Ricardo y col, "Edulcorante artificial: aspartame" Alimentaria, (1990), 23-24.

6.- BIRCH, L.L. y col, "Children's food intake following drinks sweetened with sucrose or aspartame: time course effects" Physiology and Behavior 45 (1989), 387-395.

7.-BLACK, R. M. y col. "Soft drinks with aspartame:effect on subjetive hunger, food selection,and food intake of young adult males", Physiology and Behavior, 49 (1991), 803-810.

\*8.- BOHINSKI, Robert C. Biogulmica, 5ª Ed., Addison-Wesly Iberoamericana, Wilmington EUA 1991, pp 520, 521, 523, 526, 527.

9.-BUTCHKO, Harriett H. "Seguridad del consumo de aspartame durante el embarazo",The NutraSweet Company Investigación Clínica y Preclínica, (1990), 1-7, 9.

10.-BUTCHKO, Harriett H. "Seguridad del consumo de aspartame por niños",The Nutrasweet Company Investigación Clínica y Preclínica, (1990), 1-3, 5-6.

11.-BUTCHKO, Harriett H. y col., "Aspartame: Review of recent research", Coments Toxicology, 3 (1989), 253.

\*12.-CALDERON, María del Carmen, Ma de Jesús Larrey Martirena, Identificación de Oportunidades para la Producción de Aditivos de Bajo Contenido Calórico en México, Tesina Licenciatura, Universidad Iberoamericana Méx. D.F. 1994. pp 55-59, 86.

13.-COMUNIDAD Económica Europea, "Dictamen sobre la propuesta de directiva del consejo relativa a los edulcorantes utilizados en los productos alimenticios",Alimentaria (1991), 60-61.

14.-COMUNIDAD Económica Europea, "Propuesta de directiva del consejo sobre los edulcorantes utilizados en productos alimenticios (90/C 242/04) (COM-90-381 final - SYN269)\* presentada por la comisión el 18 de septiembre de 1990". Alimentaria, 20 (1991), 49-59, 53-55.

15.-DIARIO Oficial, "Aditivos para alimentos", Título noveno, capítulo único (1988), 71-72, 74, 77, 78, 91.

\*16.-DREISBACH, Robert H., Manual de Toxicología Clínica, 5ª Ed., El Manual Modemo, Méx. D.F., 1984, pp 153.

17.-FEDERAL Register, "Aspartame;Commissioner's Final Decision", Part IV Department of health and human services, 46 (1981), 38285.

\*18.-FENNEMA, Owen R, Introducción a la Ciencia de los Alimentos, Reverté, S.A., Barcelona España, 1985, Vol I Wisconsin Madison, pp 111, 112, 514,515, 517.

19.-FILER, L. J. y col, "Effect of aspartame loading on plasma aminomacid levels in normal adults and one-year-old infants", Federation Proc, 42 (1983), 1310.

\*20.-GANONG,William F., Fisiología Médica, 9ª Ed., El Manual Modemo, Méx D.F., 1984, pp 147-148.

\*21.-GARCIA, Garibay Mariano, Rodolfo Quintero Ramírez, Agustín López-Mungula Canales, Biología Alimentaria, 1ª Ed., Limusa, Méx. D.F., 1993 pp 521-523, 542-546.

22.-GOLDEY, E. S., y col, "Implications of the use of neonatal birth weight, growth, viability, and survival data for predicting developmental neurotoxicity: a survey of the literature" Neurotoxicology and Teratology, 17 (1995), 313-332.

23.-GOODMAN, S. y col., "Dietary control of dental plaque" Journal of Clinical Dentistry, 1 (1989), 87-91.

\*24.-GOSELIN, Robert E., Harold C. Hodge, Roger P. Smith y col. Clinical Toxicology of commercial products, 4ª Ed. The Williams & Wilkins Co., United States of América, 1976.

25.-GUZMAN, Chozas M. A., y col, "Edulcorantes artificiales, consideraciones sobre su inocuidad", Alimentaria, 21 (1984), 25, 27.

\*26.-HAM, Artur W., Tratado de Histología, 7ª Ed., Interamericana, Méx. D.F., 1979, pp 587.

\*27.-HARPER, Harold A., Victor W. Rodwell, Peter A. Mayes, Manual de Química Fisiológica, 9ª Ed., El Manual Moderno S.A. de C. V., Méx. D.F. 1984, pp 302.

\*28.-HARTRIDGE, H., J.L.D' Silva, Fisiología, Interamericana S. A., pp 283.

- 29.-HERTELENDY, Z., y col "Aspartame is safe in patients with stable alcoholic liver disease", Nutrition, Pharmacology and Toxicology Interrelationships, (1991), 4136.
- 30.-HOMLER, Barry E. "Properties and stability of aspartame", Food Technology, (1984) 50-55.
- \*31.-HOUSSAY, Bernardo A., Roberto Caldeyro-Barcia, Miguel R. Covian y col., Fisiología Humana, 7ª Ed., El Ateneo S.A., Barcelona España, 1975, pp 602, 1195.
- 32.-INGLETT, George E. "A history of sweeteners-natural and synthetic", Journal of Toxicology and Environmental Health, 2 (1976), 207-208.
- 33.-KULCZYCKI, Anthony Jr., "Correspondence: Aspartame-induced hives", J. allergy clin immunol. (1995), 639-640.
- 34.-KULLESSA, Jeanine y col., "Aspartame use by persons with diabetes", Diabetes Care, 8 (1985), 415-417.
- 35.-LEON, Arthur S., "Safety of long-term large doses of aspartame", Archives Internal Medicine, 149 (1989), 2318-2319.
- 36.-MATTES, R., "Effects of aspartame and sucrose on hunger and energy intake in humans", Physiology and Behavior, 47 (1990), 1037-1044.

- 37.-McCORMICK, Richard D., "Extensive test program confirms safety for aspartame, new dipeptide sweetener" Food product development, (1974), 1-3.
- \*38.-McLAREN, Donald S., La Nutrición y sus Transtornos, 1ª Ed., El Manual Moderno, S.A. de C.V., Méx D.F., 1983, pp 218.
- 39.-MONNEUSE, M.O. y col., "Responses to an intense sweetener in humans: Immediate preference and delayed effects on intake", Physiology and Behavior, 49 (1991), 325-330.
- \*40.-ROBBINS, Stanley L., Marcia Angell, Patología Básica, 2ª Ed., Interamericana, Méx D.F., 1984, pp 141, 163.
- 41.-ROBERTS, H.J., "Correspondence, Aspartame and headache", Neurology, 45 (1995), 141, 163.
- 42.-ROGERS, Peter J., y col, "Aspartame ingested without tasting inhibits hunger and food intake", Physiology and Behavior, 47 (1990), 1239-1243.
- 43.-ROLLS, Barbara J., y col., "Effects of drinks sweetened with sucrose or aspartame on hunger thirst and food intake in men", Physiology and Behavior, 48 (1990), 19-26.
- 44.-ROWAN, A. James y col., "Aspartame and seizure susceptibility: Results of a clinical study in reportedly sensitive individuals", Epilepsia, 36 (1995), 270-275.

- 45.-RUBIO, Fernandez Alberto, "Edulcorantes intensos en la comunidad europea", Alimentaria, 27 (1990), 17-20.
- 46.-RUIZ, Venegas Rosario, Angel Homero Zamora Lucero, Técnica Espectrofotométrica de la Cinética Enzimática de la Fenilalanina Hidroxilasa (in vitro), como una alternativa para el Diagnóstico Clínico de la Fenilcetonuria, Tesis Licenciatura FESC-UNAM, Cuautitlan Izcalli, Edo. de Méx. 1994 pp 3, 6, 7, 18.
- 47.-RYAN-HARSHMAN, M. y col., "Phenylalanine and aspartame fail to alter feeding behavior, mood and arousal in men", Physiology and Behavior, 39 (1987), 247-253.
- 48.-SEARLE de Méx, "Solubilidad y estabilidad de aspartame", G.D. Searle and Co. Box 1045 Skokie, Illinois 60076, pp 1, 2, 12-14, 16, 17.
- 49.-SEARLE de Méx, "Cronología del aspartame" G.D. Searle and Co. Box 1045 Skokie Illinois 60076. pp 3, 7.
- 50.-SHARMA, R.P. y col., "Effects of repeated doses of aspartame on serotonin and its metabolite in various regions of the mouse brain", Fd Chem.Toxic., 25 (1987), 565-568.
- 51.-SHAYWITZ, Bennett A. y col., "Aspartame, behavior, and cognitive function in children with attention deficit disorder", Pediatrics, 93 (1994), 70-75.



52.-SONNEWALD, U. y col., "Effects of aspartame on  $^{45}\text{Ca}$  influx and LDH leakage from nerve cells in culture", Neuropharmacology and Neurotoxicology, 6 (1995), 318-320.

53.-STEGINK, L.D. y col., "Aspartame metabolism in human subjects", Departments of pediatrics, biochemistry and pharmacology, The Univesity of Iowa College of Medicine, Iowa City, (1978), 160.

54.-STRYER, Lubert, Biología, 3ª Ed., Tomo I, Reverté S.A., Barcelona España, 1988, pp 517

55.-STURTEVANT, F.M., "El aspartame en el embarazo", Int. J. Fertil, 30 (1985), 85-87.

56.-TORDOFF, M.G. y col., "Oral stimulation with aspartame increase hunger", Physiology and Behavior, 47 (1990), 555-559.

57.-VAN DER VEN, A. A., "Aspartame: Propiedades y aplicaciones", Alimentaria, 25 (1988), 61-64.

58.-VIDAUD Candebat, Z. E. y col., "Acción, uso, análisis y toxicidad de los edulcorantes sintéticos de empleo actual y potencial en Cuba", Alimentaria, 26 (1989), 47-48, 51-52.