

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
LICENCIATURA DE MÉDICO CIRUJANO
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**“Asociación entre consumo de edulcorantes no calóricos
e inflamación en tejido adiposo”**

TESINA

Que para obtener el título de Médico Cirujano

Presenta:

M.P.S.S. Daniela Itzel Mendoza Domínguez

Directores de Tesina:

Irazú Contreras García, Ph.D.

José Antonio Estrada Guadarrama, Ph.D.

Revisoras:

Keila Isaac Olivé Ph.D.

M.C. Erika C. Martínez Hernández

Toluca, México. Noviembre 2020.

TÍTULO

Asociación entre consumo de edulcorantes no calóricos e inflamación en tejido adiposo

1. ÍNDICE

Título	2
Agradecimientos.....	3
1. Índice.....	4
2. Introducción.....	6
3. Marco teórico.....	8
3.1. Edulcorantes.....	8
3.1.1. Definición	8
3.1.2. Clasificación	9
3.1.3. Acesulfame potásico.....	10
3.1.4. Advantame.....	11
3.1.5. Aspartame.....	11
3.1.6. Glucósidos de esteviol.....	12
3.1.7. Luo Han Guo.....	13
3.1.8. Neotame	13
3.1.9. Sacarina	14
3.1.10. Sucralosa	15
3.1.11. Sacarosa.....	16
3.2. Tejido adiposo	16
3.3. El sistema inmunitario y sus células.....	18
3.3.1. Inmunidad innata.....	19
Macrófagos	19
Neutrófilos.....	20
Basófilos	20
Eosinófilos.....	20
Células dendríticas	21

Células NK.....	21
3.3.2. Inmunidad adaptativa.....	21
Linfocitos B	22
Linfocitos T.....	23
3.4. El sistema inmunológico y el tejido adiposo	25
3.5. Edulcorantes y tejido adiposo	28
4. Planteamiento del problema.....	30
4.1. Pregunta de investigación.....	30
5. Justificaciones	31
6. Objetivos	32
7. Metodología.....	33
7.1. Diseño de estudio	33
7.2. Desarrollo del proyecto.....	33
7.3. Criterios de inclusión	33
7.4. Criterios de eliminación	33
7.5. Evaluación de la calidad de los estudios	34
8. Desarrollo del proyecto	37
8.1. Identificación de la literatura	37
8.2. Selección de los estudios	37
9. Resultados	38
10. Conclusión	40
11. Cronograma	41
12. Organización	42
13. Presupuesto y financiamiento	43
14. Bibliografía	44
15. Anexo 1 (reporte de similitud con bibliografía existente).....	50

2. INTRODUCCIÓN

En el 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó datos en los que se informaba que en el periodo entre 1975 y 2016 la prevalencia mundial de obesidad se había casi triplicado, asociando esto a un desequilibrio entre el consumo y gasto energético, y a una notable disminución en la actividad física secundaria al estilo de vida sedentario (1). En nuestro país, las cifras de sobrepeso y obesidad combinadas alcanzan el 72.5% en la población mayor de 20 años (2). Un estudio del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) acerca de factores asociados con la obesidad encontró que durante el periodo de 1984-1998 hubo un decremento en el gasto del hogar en algunos grupos alimentarios como frutas y verduras, así como en productos lácteos y carnes. En contraposición se encontró un aumento en el gasto en azúcares, carbohidratos refinados y bebidas azucaradas (3). Todos estos cambios han orillado al gobierno mexicano por medio de diversos programas e iniciativas a tratar de incentivar a la población a adquirir mejores hábitos alimentarios y estilos de vida que ataquen el ambiente obesogénico; siendo algunas de estas acciones: la elaboración de las “Recomendaciones sobre el consumo de bebidas para la población mexicana”, creación de programas y estrategias basados en el Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria, etiquetado frontal nutrimental GDA (Guías Diarias de Alimentación), regulación en la mercadotecnia de comida y bebidas hacia los niños, y los impuestos sobre las bebidas azucaradas (4).

Ya que diversos mecanismos fisiológicos regulan el peso corporal, es complicado identificar si la ingesta de algún grupo alimentario aislado está asociado con un aumento en la adiposidad, por lo que la adiposidad aumentada puede explicarse como el resultado de un balance energético en el que el gasto es menor a la ingesta y esta proviene de muchas fuentes, siendo una de éstas las bebidas endulzadas, las cuales también proporcionan una carga de glucosa al ser consumidas y esto desencadena una respuesta metabólica que favorece el aumento de tejido adiposo (5).

Durante los últimos años, la industria alimentaria ha aumentado el uso de grasas y azúcares dentro de los productos elaborados, cambiando drásticamente el patrón tradicional de una dieta saludable. La estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud de la OMS para disminuir las tasas de sobrepeso y obesidad establece una serie de recomendaciones en las que incluye con respecto a la dieta, limitar la ingesta de azúcares libres, lo que ha causado un incremento en el uso de edulcorantes no calóricos en los productos alimentarios industriales como método para disminuir la cantidad de calorías contenidas (6, 7). Los edulcorantes no calóricos, son aditivos alimentarios cuya finalidad es endulzar, teniendo un poder endulzante mucho mayor que el de la sacarosa, muchas veces con un nulo contenido energético y usados en una gran variedad de productos de la industria alimentaria (6,8).

La obesidad aumenta el riesgo de desarrollar otros padecimientos crónico-degenerativos como son: diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial sistémica y enfermedad coronaria. La acumulación de tejido adiposo en la obesidad está caracterizado por hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos, aumento de la vascularidad, infiltración de macrófagos pro-inflamatorios y producción y liberación de factores pro-inflamatorios; razón por la cual la obesidad se considera un estado de inflamación crónica (9).

La importancia de este trabajo radica en poder evaluar la información existente acerca de la inflamación producida específicamente en el tejido adiposo tras la ingesta de edulcorantes no calóricos ya que esta práctica es cada vez más frecuente pero no se han descrito en su totalidad los efectos metabólicos en el tejido adiposo y la relevancia de su papel en la obesidad como estado de inflamación crónica.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. EDULCORANTES

3.1.1. *Definición*

Los edulcorantes son aditivos alimentarios cuya función es imitar el efecto de dulzor de la sacarosa (azúcar de mesa) y generalmente ofrecen un menor o incluso nulo contenido energético (6). Los edulcorantes tienen un poder endulzante de 30 a 13,000 veces más que la sacarosa, lo que permite que sean añadidos a bebidas o comidas en menor cantidad y por lo tanto con un menor contenido de calorías (8). En México, los edulcorantes no calóricos aprobados por la secretaria de salud en la Norma Oficial Mexicana NOM-218-SSA1-2011 y en el acuerdo por el que se determinan los aditivos y coadyuvantes en alimentos, bebidas y suplementos alimenticios, su uso y disposiciones sanitarias, son: acesulfame potásico, alitame, aspartame, aspartame-acesulfame, ciclamatos, glucósidos de esteviol, neotame, neohespiridina dihidrochalcona, sacarina, sucralosa, eritritol, isomaltol, jarabe de poliglicitol, lactitol, maltitol, manitol, sorbitol, taumatina y xilitol. Estos se pueden encontrar en una gran diversidad de productos alimentarios comerciales como bebidas, helado, yogurt, chicles, alimentos enlatados, pasteles y aderezos (11, 12). Un estudio comparativo sobre el uso de edulcorantes no calóricos en comida empacada y bebidas en cuatro países: Australia, México, Nueva Zelanda y Estados Unidos, determinó que México es el país con mayor proporción de productos en el mercado que contienen edulcorantes no calóricos con un 11% y la mayor cantidad de productos se encuentran en la categoría de “bebidas” (12).

Al ser cada vez más grande la tasa mundial de personas con enfermedades metabólicas, principalmente diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión, el consumo de edulcorantes no calóricos se sugiere como estrategia para reducir la cantidad de calorías y azúcares ingeridas manteniendo la palatabilidad de los alimentos y bebidas (13). La sustitución de azúcares con edulcorantes no calóricos se refleja

en una pérdida de aproximadamente 380 calorías al día (14). Un meta-análisis de ensayos controlados aleatorios y estudios prospectivos de cohorte encontró mediante una evaluación de la evidencia científica acerca de edulcorantes no calóricos, peso y composición corporal, que en los ensayos controlados aleatorios, la sustitución por edulcorantes no calóricos resultó en una disminución del peso corporal total, lo cual hace de estos aditivos alimentarios una buena herramienta para el control del peso (15).

Para que un edulcorante pueda ser aprobado como aditivo alimentario se estudia y se evalúa basándose en procesos de análisis de riesgos usados para estimar el riesgo para la salud y seguridad de los humanos, buscando que estos aditivos sean inocuos y su único efecto sea endulzar (8). A estos productos químicos se les asigna un valor de ingesta diaria admisible (IDA) que es la cantidad de ingesta diaria durante toda la vida sin tener un riesgo para la salud de la persona que los consume, esto con base en todos los hechos conocidos al momento de la evaluación del producto. Se representa en mg/kg de peso corporal por día (16).

3.1.2. *Clasificación*

Los edulcorantes se pueden clasificar de acuerdo a sus diferentes características, por ejemplo: la naturaleza de su origen, la intensidad de su sabor, cantidad de calorías contenidas (haciéndolo así nutritivo o no nutritivo) o su estructura química. (6,17).

La tabla 1 muestra la clasificación de los edulcorantes de acuerdo a su contenido de calorías, su naturaleza y su origen químico.

Calóricos	Natural	Azúcares	Sacarosa, glucosa dextrosa, fructosa, maltosa, galactosa
		Edulcorantes naturales calóricos	Miel, jarabe de maple, azúcar de coco o de palma
	Artificial	Azúcares modificados	Jarabe de coco alto en fructosa, caramelo, jarabe de maíz
		Alcoholes del azúcar	Sorbitol, manitol, xilitol, lactitol, glicerol
No calóricos	Natural	Edulcorantes no calóricos naturales	Glucósidos de esteviol, Luo Han Guo, taumatina, pentadina
	Artificial	Edulcorantes no calóricos artificiales	Aspartame, sucralosa, sacarina, acesulfame-K, ciclamato

Tabla 1. Clasificación de los edulcorantes (6).

3.1.3. Acesulfame potásico

También llamado acesulfame de potasio o acesulfame-K, es la sal de potasio del 6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dioxido (Figura 1). Es un edulcorante no calórico de origen artificial cuyo dulzor es 160-220 más que el de la sacarosa, generalmente se combina con el aspartame o la sucralosa para lograr un efecto edulcorante sinérgico que proporcione un sabor más parecido a la azúcar (18).

Fue aprobado por la FDA como edulcorante de uso general en 2003. Es estable al calor por lo que es un buen sustituto para el azúcar en los productos horneados, también es usado comúnmente en postres congelados, bebidas y caramelos. Su IDA es de 0-15 mg/kg de peso/día (19).

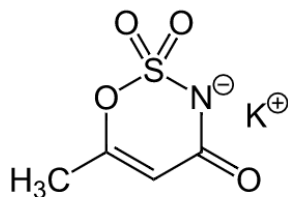


Figura 1. Estructura química del acesulfame potásico (20).

3.1.4. *Advantame*

Es un edulcorante artificial no calórico análogo del aspartame (figura 2). Su dulzor es de aproximadamente 37,000 veces más que la sacarosa (21). Fue aprobado en 2014 por la FDA como edulcorante y potenciador de alimentos excepto en carnes rojas y de aves de corral (19); es estable a las temperaturas altas y al pH bajo, lo que lo hace útil en productos que requieran de estas características para su elaboración (13). Se utiliza en productos como mermeladas, chocolates, goma de mascar y conservas de frutas y verduras (22). Su IDA es de 0-5 mg/kg de peso/día (23).

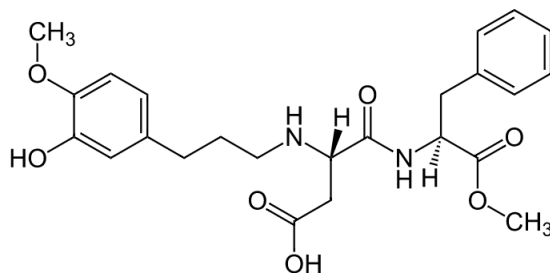


Figura 2. Estructura química del advantame (20).

3.1.5. *Aspartame*

Es un edulcorante no calórico artificial que deriva de los aminoácidos ácido aspártico y fenilalanina (figura 3), siendo su nombre químico L-alfa-aspartil-L-fenilalanina metil éster. Tiene un dulzor de 200-300 veces el de la sacarosa (24).

En 1996 fue aprobado por la FDA para su uso como edulcorante de uso general. No es estable al calor, perdiendo su dulzura al aumentar su temperatura (>80°C), por lo que no se utiliza en productos que incluyan calor dentro de su proceso de

producción como los bienes horneados (19). La organización para la alimentación y agricultura de las Naciones Unidas (FAO) aprobó la IDA de 0-40 mg/kg de peso/día (25).

Al contener fenilalanina, el aspartame está contraindicado en personas que padezcan fenilcetonuria y los productos que contengan este edulcorante en su formulación, deben indicar que contiene fenilalanina (18).

La administración oral de aspartame puede actuar como un estresor químico y aumentar la producción de radicales libres e inducir estrés oxidativo en las células sanguíneas, modificando la expresión o activación de los mediadores inflamatorios y alterando la habilidad del sistema inmune de mantener la homeostasis (24).

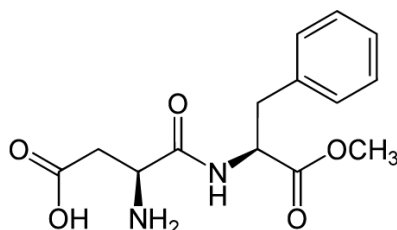


Figura 3. Estructura química del aspartame (20).

3.1.6. *Glucósidos de esteviol*

La *Stevia rebaudiana*, es una planta de origen sudamericano cuyos glucósidos (esteviosido y rebaudiosido A) obtenidos a partir de la purificación de su extracto, son utilizados como edulcorante natural no calórico en diversos productos comerciales como en bebidas, mermeladas y pasteles, su poder endulzante es aproximadamente 480 veces más que el de la sacarosa (14,26,27). Su IDA es de 0-4 mg/kg de peso/día (16) y fue aprobada en el 2008 por la FDA.

La estevia pasa por un proceso de degradación por la microbiota colónica para así ser absorbida como esteviol, posterior glucoronidación hepática y finalmente se metaboliza en intestino y excreta por el sistema renal y el biliar (13,14).

Los efectos que tiene el consumo del esteviosido se presentan en los diversos aparatos y sistemas del cuerpo humano, que incluyen: efecto hipotensor, aumento en la secreción de insulina, supresión de glucagón en las células alfa del páncreas y aumento en la tolerancia a la glucosa, así como reducción de los niveles de glucosa en sangre al inhibir las enzimas encargadas de metabolizar la glucosa en el intestino delgado. Lo que la hace una buena opción en el tratamiento de la diabetes mellitus y otros desordenes del metabolismo de los carbohidratos (14,26,27).

3.1.7. *Luo Han Guo*

Luo Han Guo (también llamada fruta del monje o monk fruit) es la fruta obtenida de la planta *Siraitia grosvenorii*, perteneciente a la familia de las cucurbitáceas y generalmente cultivada en la provincia Guangxi de China. Los extractos de la fruta son una mezcla de compuestos llamados mogrósidos. Los mogrósidos se numeran del I-V, el principal componente en la fruta es el mogrósido V, también llamado esgósido, el cual junto con el mogrósido IV pueden ser hasta 400 veces más dulces que la sacarosa. La mezcla de mogrósidos tiene un dulzor de aproximadamente 300 veces el de la sacarosa (28).

Sus principales usos han sido como sustituto de azúcar y como hierba medicinal para problemas digestivos, rehidratación, inflamación de vía respiratoria alta y diabetes (28). Su ingesta diaria estimada varía dependiendo del porcentaje de mogrósido V presente en el extracto (25%, 30%, 50%, 55%, 60%, 65% y 95%) (29). Su IDA no está especificado (19).

3.1.8. *Neotame*

Es un edulcorante no calórico de origen artificial compuesto por los aminoácidos ácido L-aspártico y L- fenilalanina y un grupo 3, 3-dimetilbutil (figura 4); a diferencia del aspartame, el neotame no se metaboliza en fenilalanina, lo cual no representa una amenaza para las personas con fenilcetonuria. Es aproximadamente de 7,000-13,000 veces más dulce que la sacarosa y no solo se

utiliza como edulcorante sino también como potenciador de sabor, lo que lo hace un edulcorante muy versátil (30).

Al metabolizarse se hidroliza el metil éster en neotame deesterificado y metanol; estos productos se eliminan a través de la orina y las heces en aproximadamente 72 horas (30). Se aprobó en 2002 por la FDA como edulcorante y potenciador de alimentos excepto en carnes rojas y de aves de corral, al ser estable al calor puede ser utilizado en productos que requieran de temperaturas altas para su elaboración como productos horneados y lácteos. Su IDA es de 0.3 mg/kg de peso/día (19,30).

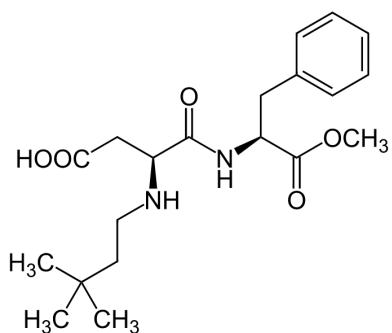


Figura 4. Estructura química del neotame (20).

3.1.9. Sacarina

La sacarina es un edulcorante artificial no calórico obtenido del tolueno y perteneciente a los benzotiazoles (figura 5). Fue sintetizado en 1879 y aprobado por la FDA en 1970, siendo uno de los edulcorantes no calóricos más antiguos. Con un efecto dulzor de 200-700 veces el de la sacarosa, su forma de sal sódica es la utilizada como edulcorante ya que en su forma ácida es insoluble en agua (31).

Es utilizada en gran variedad de productos como mermeladas, caramelos, pastas dentales, medicinas y horneados (31). Su IDA es de 0-5 mg/kg de peso/día (32).

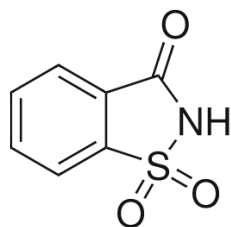


Figura 5. Estructura química de la sacarina (20).

3.1.10. *Sucralosa*

La sucralosa es un edulcorante no calórico semisintético cuya estructura, similar a la sacarosa, tiene una base disacárida con la sustitución de tres grupos hidroxilo por átomos de cloro (figura 6) (33). Fue descubierto en 1976 y aprobado por la FDA para su consumo en 1998 (34). Tiene un poder endulzante de aproximadamente 600 veces el de la sacarosa (35) y sus características fisicoquímicas la hacen un edulcorante utilizado para una amplia gama de productos. Es soluble en etanol, metanol y agua haciéndolo versátil para su aplicación en alimentos y bebidas a base de agua o de grasa, incluso en bebidas alcohólicas (36). Es estable a temperaturas elevadas lo cual favorece su utilización en alimentos, bebidas, suplementos alimenticios y otros productos cuya manufactura incluye la pasteurización, horneado y/o cocinado, sin alterar su sabor dulce (37). Su IDA es de 0-5 mg/kg de peso/día (38).

Aproximadamente 85% de la sucralosa consumida pasa a través del sistema gastrointestinal intacta y el 15% restante se absorbe pasivamente. Al no ser reconocida como un carbohidrato por el organismo éste no la cataboliza y por lo tanto no proporciona calorías. La mayoría de la sucralosa consumida es excretada vía fecal sin cambios y una pequeña parte en la orina en forma de glucurónidos conjugados (37).

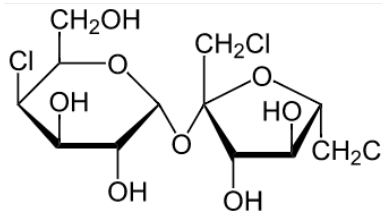


Figura 6. Estructura química de la sucralosa (20).

3.1.11. Sacarosa

La sacarosa es un disacárido formado por dos monosacáridos: glucosa y fructosa, unidas por un enlace O- glucosídico como se muestra en la figura 7. Para su uso comercial como azúcar de mesa se obtiene a través de caña de azúcar y remolacha azucarera. Físicamente la sacarosa es un polvo sólido constituido por bloques cristalinos e inodoros con sabor dulce (39).

La OMS recomienda que el consumo de azúcares libres (tanto disacáridos como monosacáridos) sea menor del 10% de las calorías totales consumidas diariamente en niños y adultos (40). Una revisión sistemática acerca de la relación del consumo de bebidas endulzadas con azúcar y bebidas endulzadas con edulcorantes artificiales y riesgo de padecer obesidad concluyó que existe como patrón un riesgo elevado de aumento de peso y obesidad relacionado al consumo de bebidas endulzadas con azúcar (41).

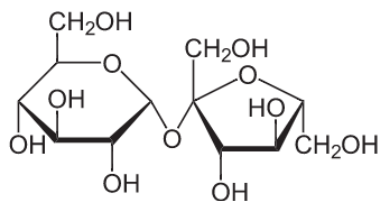


Figura 7. Estructura química de la sacarosa (20).

3.2 TEJIDO ADIPOSEO

El tejido adiposo es considerado un órgano con función metabólica y endocrina, está formado por las células adiposas o adipocitos y la fracción estromal vascular.

Los adipocitos comprenden el 90% del volumen del tejido adiposo pero aproximadamente de 20-40% del contenido celular de este (42).

En el organismo se distinguen dos tipos principales de tejido adiposo, el tejido adiposo blanco (TAB) y el tejido adiposo pardo (TAP), cuyas funciones, morfología y distribución difieren pero su equilibrio mantiene la homeostasis energética dentro del organismo (43).

El TAB representa del 5% al 50% del peso corporal total (44), sus mayores depósitos se encuentran dentro del área intraabdominal rodeando el omento, los intestinos y los riñones; y subcutáneo en el área glútea, muslos y abdomen (45). Está caracterizado morfológicamente por contener una sola vacuola de grasa. Alrededor del 60-80% del TAB son células que pertenecen al estroma vascular, entre ellas: preadipocitos, células madre, células endoteliales, macrófagos, neutrófilos y linfocitos variando la proporción de estas dependiendo de la localización anatómica y del estado fisiológico. Tiene múltiples funciones tanto mecánicas como endocrinas, siendo estas: el almacén de energía en forma de triacilgliceroles, liberación de ácidos grasos y glicerol como fuente de energía y secreción de adipocinas (factores protéicos) (43), siendo de las más importantes la leptina, que tiene una función crucial en la regulación de la ingesta de alimentos y en el balance energético y la adiponectina con propiedades antiinflamatorias (46).

El TAP en los humanos está asociado a la regulación de la temperatura corporal disminuyendo notablemente después del nacimiento, sin embargo, en los adultos se encuentran depósitos de este tejido en la región supraclavicular, axilar y paravertebral; estos depósitos son inducidos en respuesta al frío y la activación del sistema nervioso simpático (47,48). La cantidad de TAP en un adulto promedio es de aproximadamente 60 g y ésta va correlacionada inversamente con el índice de masa corporal (IMC) (44). En su morfología intracelular se distinguen múltiples vacuolas de grasa y mitocondrias (43) con presencia de proteína desacoplante 1 (UCP-1) en la membrana interna mitocondrial (48).

Existe un tercer tipo llamado tejido adiposo beige (TABe) el cual consiste en adipocitos derivados de células precursoras que son diferentes de los adipocitos del TAP y tienen similitud con el linaje del TAB. Estas células tienen un fenotipo de adipocitos blancos, no obstante, pueden someterse a un proceso de “pardización” en respuesta a algunos estímulos como son el frío y los activadores β 3 adrenérgicos, tras el que adquieren características morfológicas y funcionales del TAP (49). Al perderse estos estímulos los adipocitos beige gradualmente vuelven a adquirir las características de TAB (una vacuola de grasa, pérdida de la expresión de UCP-1 y mitofagia) (48).

Algunos estudios mencionan que la fracción estromal vascular es la mayor responsable del estado inflamatorio crónico que caracteriza a la obesidad (50,51), mas no los adipocitos *per se*, a través de la regulación de los mediadores inflamatorios. Esta inflamación es diferente a la inflamación inducida por patógenos la cual está caracterizada por calor, rubor, tumefacción y dolor; representándose como una inflamación crónica de bajo grado llamada “meta-inflamación”. Sus características principales son la alteración de los factores inmunomoduladores circulantes y de las células inmunológicas presentes en el tejido adiposo (42,52). Lin et al. realizaron un estudio en el que demostraron *in vivo* e *in vitro* que existe una respuesta proinflamatoria asociada a la hiperglicemia; en esta respuesta se observa activación de la respuesta inflamatoria, resistencia a la insulina y daño oxidativo con producción de especies reactivas de oxígeno en los adipocitos como en las células endoteliales (53).

3.3 EL SISTEMA INMUNITARIO Y SUS CÉLULAS

El sistema inmunitario es el conjunto de células y moléculas con roles especializados responsables de crear una respuesta conjunta de defensa contra la infección, así como los órganos encargados de la producción, almacenamiento y desecho de estas células. La función fisiológica de este sistema es la defensa

contra microorganismos infecciosos al igual que proteínas, polisacáridos y pequeñas sustancias químicas externas e internas que son reconocidas como extrañas del organismo huésped (54).

Tipos de inmunidad

Existen dos tipos de inmunidad que dependiendo el tiempo de evolución de las reacciones ante microorganismos infecciosos se diferencian en: inmunidad innata y adaptativa. Cada una tiene distintos mecanismos tanto celulares como bioquímicos.

3.3.1 *Inmunidad innata*

Es la primera línea de defensa, sus principales componentes son:

- Barreras físicas y químicas
- Células fagocíticas (neutrófilos, células dendríticas y macrófagos), células que liberan mediadores inflamatorios (basófilos, mastocitos y eosinófilos), células dendríticas y linfocitos asesinos naturales NK (*natural killer*)
- Componentes moleculares (proteínas de fase aguda, complemento, citocinas y quimiocinas) (55,56).

La tabla 2 muestra el linaje y las características de las células correspondientes a la inmunidad innata.

Célula	Linaje	Características
Macrófagos	Mieloide	<p>Células especializadas en la fagocitosis y la neutralización de desechos celulares.</p> <p>Los macrófagos activados secretan distintas citocinas que actúan potenciando el reclutamiento de más monocitos y otras células inmunológicas hacia las zonas infectadas, ampliando así la respuesta de protección contra microbios. Al presentar antígenos a los linfocitos T y activarlos, los macrófagos cumplen su función de células presentadoras de antígenos.</p> <p>Existen dos formas de activación de los macrófagos:</p> <p>Activación clásica: activación de macrófagos denominados M1 a través de interferón gamma (IFN-γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), se les atribuye la capacidad de propiciar mecanismos efectores como la lisis de células tumorales, producción y secreción de interleucinas y muerte de parásitos intracelulares.</p> <p>Activación alternativa: activación de macrófagos denominados M2 para la inmunoregulación y promover la reparación y reestructuración de tejidos (40,42).</p>
Neutrófilos	Mieloide	<p>Estos leucocitos polimorfonucleares son la mayor población de leucocitos circulantes y median las fases iniciales de las reacciones inflamatorias. Circulan libremente por el torrente sanguíneo o al margen del endotelio vascular. Para llegar al sitio de infección utilizan procesos que incluyen mediadores proinflamatorios, moléculas de adhesión, quimioatrayentes y quimiocinas y una vez reclutados fagocitan organismos (58).</p>
Basófilos	Mieloide	<p>Son células inmunológicas no fagocíticas que tienen un núcleo lobulado que contiene gránulos citoplasmáticos que se tiñen con pigmento básico azul de metileno. Su función es liberar mediadores a partir de sus gránulos citoplasmáticos y producción de otros mediadores lipídicos y citocinas tras su activación (55,56).</p>

Eosinófilos	Mieloide	Son células con un núcleo bilobulado que se tiñe con eosina, con gránulos citoplasmáticos que contienen enzimas que dañan la membrana celular de los parásitos (55,56), secretan prostaglandinas, leucotrienos y algunas citocinas (54).
Células dendríticas	Mieloide	Al encontrarse fuera de los ganglios las formas inmaduras de las células dendríticas (CDs) vigilan el organismo y captan antígenos externos para posteriormente al madurar emigrar a los ganglios linfáticos donde actúan como presentadoras de antígeno ante los linfocitos T cooperadores (55); sin embargo las CDs también pueden producir citocinas como las interleucinas IL-12 e IL-15 que inducen la diferenciación de células T a células Th 1 y fomentan la proliferación y activación de los linfocitos T CD8 y células NK respectivamente (59). Se identifican cuatro categorías principales de CDs que son: de Langerhans, intersticiales, derivadas de monocitos y de plasmacitoides. A pesar de las diferencias en sus funciones todas presentan complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I y II (56).
Células NK	Linfoide	Son células grandes y granulares, que tienen actividad citotóxica contra células tumorales y células afectadas por virus. Poseen receptores Fc que unen a estas células con células diana cubiertas con IgG y posteriormente destruyen a éstas mediante un proceso llamado citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, este proceso se inhibe en células que expresan MHC clase I; al haber células infectadas en las que exista una interferencia con la expresión del MHC clase I, se adhiere la célula NK a esta célula diana y sucede la degranulación con la posterior inserción de perforinas y granzimas citotóxicas (54).

Tabla 2. Células del sistema innato.

3.3.2 Inmunidad adaptativa

Este tipo de inmunidad, presente en los vertebrados, aparece como respuesta a una infección y la posterior adaptación a esta. Está definida por tener la capacidad

de especificidad que es distinguir diversos tipos de antígeno; memoria, que hace referencia a la habilidad de responder de forma más enérgica a exposiciones repetidas al mismo antígeno; diversidad, al responder a una gran variedad de antígenos y finalmente el no ser reactivo a lo propio. Las células características de este tipo de inmunidad son los linfocitos B y T, las células presentadoras de antígenos y las células efectoras (60).

Dentro de la inmunidad adaptativa se encuentran dos tipos de respuestas inmunitarias: inmunidad humoral e inmunidad celular. La inmunidad humoral corresponde a los anticuerpos o inmunoglobulinas producidos por los linfocitos B, cuya función es reconocer antígenos microbianos, neutralizar el efecto infeccioso de los microorganismos y marcarlos para su posterior eliminación. Este tipo de inmunidad es el mecanismo de defensa primordial ante agentes infecciosos extracelulares y sus toxinas. La inmunidad celular está mediada por los linfocitos T, que actúan contra microorganismos intracelulares y también participan en la erradicación de microorganismos extracelulares mediante el reclutamiento de leucocitos (60).

Los linfocitos se caracterizan por ser las únicas células del organismo que expresan receptores clonales para los antígenos, teniendo cada uno especificidad a los diferentes antígenos. También expresan diferentes proteínas de membrana, llamadas marcadores, necesarias para distinguir las diversas poblaciones de linfocitos (55).

Linfocitos B

Los linfocitos B vírgenes son residentes de los ganglios linfáticos y del bazo. Al estar en contacto e interactuar con el antígeno específico, a través de su receptor se une e induce la activación del linfocito B, la célula prolifera (expansión clonal) y se diferencia en células plasmáticas para su posterior producción y secreción de anticuerpos siendo estos IgM de forma inicial y posteriormente IgG, IgE o IgA y

otro conjunto de células B de memoria (56,60). Se pueden separar funcionalmente en células B-1 y B-2. Las células B-1 participan dentro de la producción temprana de inmunoglobulinas posterior al encuentro con el agente patógeno y la secreción de IgM. Las células B-2 producen IgG y ambas tienen un papel en la producción de IgA impulsada por la microbiota (61).

Linfocitos T

El desarrollo de los linfocitos T, también llamados células T inicia con la llegada de precursores linfoides que migran desde la médula ósea y por medio de la sangre hacia el timo. Aquí, las células T que aún están en desarrollo proliferan, se diferencian y pasan por un proceso de selección que resulta en la generación de subpoblaciones funcionalmente diversas de células T maduras (56).

Las clases principales de células T efectoras son, según sus moléculas de superficie, los CD4+ y los CD8+, estos expresan receptores para los antígenos y actúan mediando la inmunidad celular. En los linfocitos T CD4+ se identifican dos grupos: los linfocitos T cooperadores (Th) y los linfocitos T reguladores (Treg). Dependiendo de las citocinas que secretan, los Th CD4+ se separan en 3 subconjuntos Th1, Th2 y Th17 (tabla 3) (52,56).

Existe un precursor a la diferenciación de las células a Th1 y Th2: las células Th0. La ruta de diferenciación de estas células va a estar mediada por la combinación de las citocinas presentes durante la activación de la célula T. Se polarizan hacia Th1 por la influencia de IL-12 y hacia Th2 por la IL-4. En la figura 8 se muestra como la subsecuente producción autocrina de IL-4 por las células Th2 favorece la proliferación celular y existe una regulación negativa dirigida por las IL-4 e IL-10 en la que se suprime la producción de IL-12 y TNF derivada de los macrófagos y las células dendríticas, consecuentemente una inhibición a la diferenciación Th1. Las IL-4 e IL-13 disminuyen la síntesis de IL-1 y TNF (62,63).

Células Th	Th1	Th2	Th17
Citocinas que secretan	IFN γ , IL-2 y TNF- α	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13	IL-17 e IL-23
Función	<ul style="list-style-type: none"> • Proliferación de células T • Activación de macrófagos para destruir patógenos intracelulares 	<ul style="list-style-type: none"> • Colaboradores para la activación de células B • Promueve el crecimiento eosinofílico 	<ul style="list-style-type: none"> • Contribuyen a la defensa contra bacterias extracelulares y hongos

Tabla 3. Citocinas secretadas por las células Th CD4+

Los CTL (linfocitos T citotóxicos) son CD8+ efectores que al unirse a la célula diana insertan perforinas a través de la membrana celular y posteriormente gránulos que contienen granzimas que inducen fragmentación del ADN y apoptosis celular (58). Reconocen antígenos en cualquier tipo de célula nucleada, así cualquier célula de este tipo puede ser una célula presentadora de antígeno para los CTL (56).

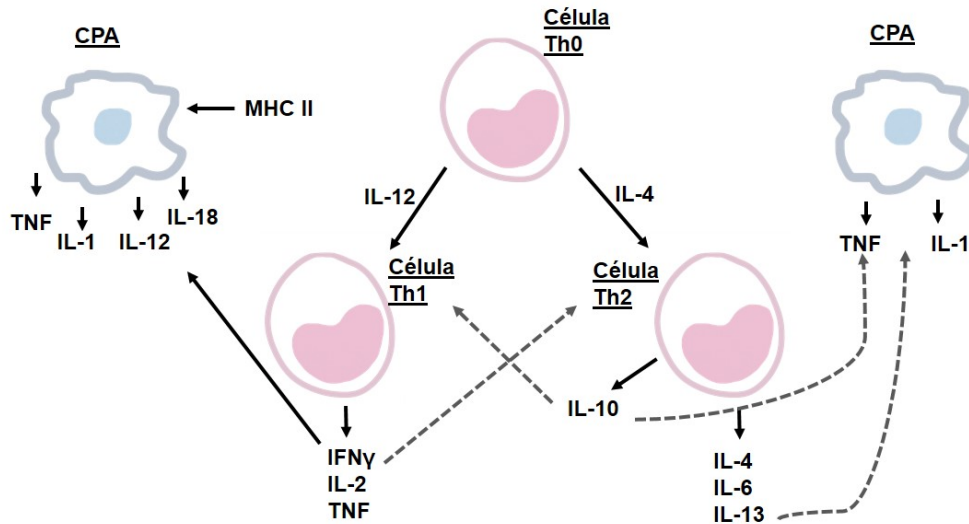


Figura 8. Polarización de las células Th0. CPA: célula presentadora de antígenos (62).

Vía de estimulación _____

Vía de inhibición - - - -

La activación de las células T se inicia por la interacción del complejo receptor de célula T (TCR) y CD3 con un péptido antigénico procesado unido a una molécula de MHC clase I (células CD8+) o clase II (células CD4+) en la superficie de una célula presentadora de antígeno. Esta interacción provoca una serie de eventos bioquímicos que inducen a las células T restantes que se encuentran como células en reposo en la etapa G0 del ciclo celular a ingresar nuevamente al ciclo celular para experimentar ciclos repetidos de división celular y posteriormente diferenciarse en células efectoras o de memoria (56).

3.4. EL SISTEMA INMUNOLÓGICO Y EL TEJIDO ADIPOSO

Los macrófagos son las células inmunes que existen en mayor número en el tejido adiposo y su cantidad varía dependiendo del depósito adiposo. Cumplen con diversas funciones dependiendo del tipo de tejido del cual sean residentes. Existen

dos fenotipos: el fenotipo M1 que es pro-inflamatorio, activado por la vía clásica y dependiente de glucólisis; y el fenotipo M2 con función antiinflamatoria activado por la vía alterna y dependientes de fosforilación oxidativa (61).

Los M1 son principalmente reclutados por la secreción de ácidos grasos e IFN- γ . Estos macrófagos secretan factores de inflamación como: TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-8 y óxido nítrico (64,65). Intervienen como células inductoras y efectoras en las respuestas polarizadas de Th1 (66). Se agregan principalmente alrededor de adipocitos necróticos, forman estructuras tipo corona (CTS- por sus siglas en inglés) y por medio de la acumulación de lípidos forman células espumosas. Estas células se asocian con disfunción metabólica e inflamación crónica de bajo grado, un estado propio de la obesidad (67).

Los M2 son los mayores pobladores en el tejido adiposo durante un estado de homeostasis (52). Su activación está mediada por las interleucinas IL-4, IL-10, IL-13 e IL-33 (66) e inhiben la producción de IFN- γ (57).

El tejido adiposo magro es hospedero de diversos leucocitos tanto del sistema inmune innato como del adquirido, cuya función es la eliminación de adipocitos necróticos, remodelado de la matriz extracelular, la angiogénesis, adipogénesis y el mantenimiento de la sensibilidad a la insulina como son: macrófagos M2, células T NK invariantes (iNKT), células Treg, CTL, linfocitos B (52) y linfocitos Th2 (68). Algunas de las funciones de los macrófagos dentro de este tipo de tejido adiposo son: eferocitosis, amortiguación de lípidos, angiogénesis y flujo del hierro (67). También en este tejido se identifican algunas adipocinas, entre ellas la leptina, la adiponectina, y la IL-10 (50).

Durante estados de mayor acumulación de energía los adipocitos aumentan de tamaño, induciendo cambios intracelulares en el potencial de reducción y estrés oxidativo. Esto provoca el desarrollo de un medio pro-inflamatorio a través del reclutamiento de más células inmunes, donde se observa una disminución de las

poblaciones de células Th2 y Treg (68), un aumento de las células Th1, Th 17 B y la transformación de macrófagos M2 a macrófagos pro-inflamatorios (52). Al infiltrarse en el tejido adiposo, los monocitos maduran e interactúan con los adipocitos adyacentes paracrinamente a través de la producción de TNF- α , lo cual aumenta la producción de adipocinas proinflamatorias como la leptina y una reducción en la producción de adiponectina con función antiinflamatoria (66) como se muestra en la figura 9. La familia de proteínas supresoras de la señalización por citocinas regula la respuesta inflamatoria a través de la inhibición de la retroalimentación enfocada a la vía de la cinasa Janus (JAK), una cascada de señalización que transduce las señales de las citocinas, regula la proliferación celular y la sensibilidad a la insulina. Contraponiéndose a la premisa anterior, la actividad física modula el cambio de macrófagos M1 a M2 a través de la secreción aumentada de IL-6 promovida por el ejercicio físico (67).

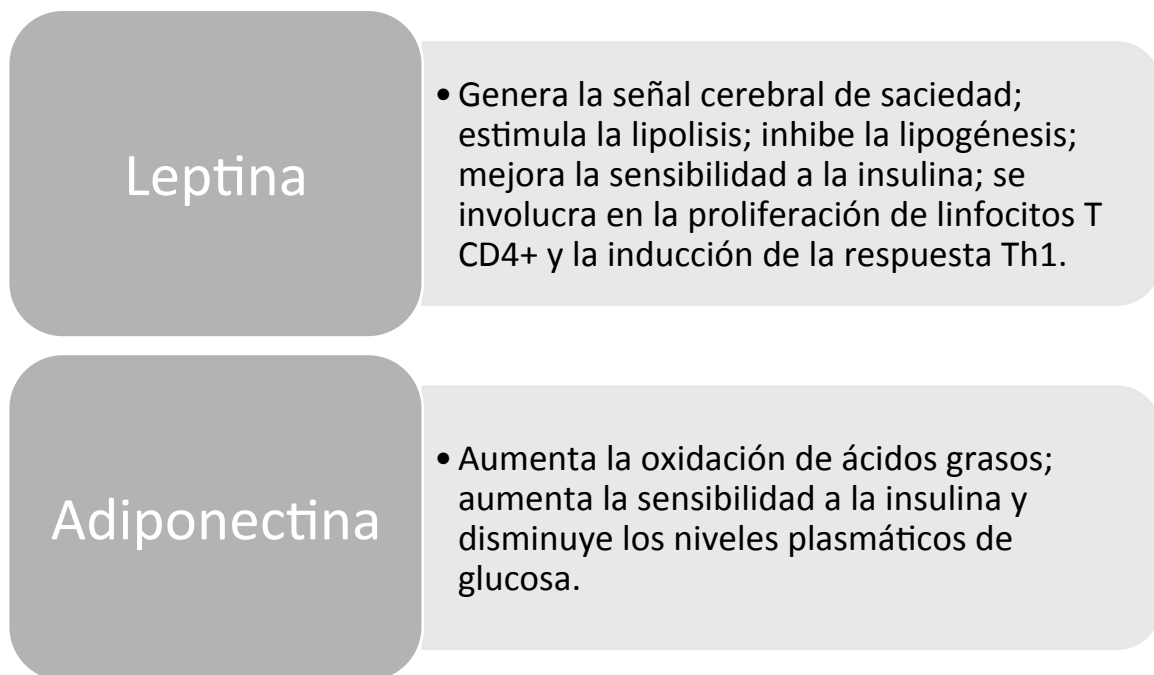


Figura 9. Efectos biológicos de la leptina y adiponectina (45).

En un estudio realizado en 2018 sobre el aumento de infiltración de leucocitos en tejido adiposo de un modelo murino suplementado con edulcorantes (69) se encontró una disminución de leucocitos en el tejido adiposo de los ratones suplementados con glucósidos de esteviol pero un aumento de estas células inflamatorias en el tejido de los suplementados con sacarosa y sucralosa. Sin embargo, existe otro estudio realizado *in vitro* en el que algunos edulcorantes, incluida la sucralosa, inhiben la actividad inflamatoria reduciendo la inmunidad humoral (70).

3.5 EDULCORANTES Y TEJIDO ADIPOSO

Es controversial el uso de edulcorantes no calóricos como estrategia para disminuir la tasa de obesidad y enfermedades concomitantes, ya que existen estudios que reportan un aumento en la ingesta de alimentos y en la masa corporal secundario al estímulo de hambre por consumo de edulcorantes no calóricos. Sin embargo, otros estudios demuestran que no hay un incremento en la ingesta de alimentos dado por el consumo de edulcorantes no calóricos (71).

La percepción del sabor dulce en las yemas gustativas está mediada por los receptores T1R2 y T1R3 que son acoplados a proteína G. Estos receptores además de encontrarse en lengua, se han encontrado en diversos órganos no gustativos como son: páncreas (en las células β), intestino y tejido adiposo, donde tienen un papel en la homeostasis metabólica de este tejido (72).

En el intestino estos receptores pueden ser activados por edulcorantes y posteriormente regular la secreción de incretinas como el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), que en situaciones fisiológicas estimulan la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de grasas o glucosa. Un estudio en el que se examinó el efecto de algunos edulcorantes en los receptores de sabor de la lengua y del intestino de ratas Wistar y su rol en la señalización de la insulina y secreción de incretinas para comprender el posible mecanismo molecular en que los edulcorantes modulan el

metabolismo del tejido adiposo demostró que la sucralosa y la sacarosa fueron los principales estimuladores de la secreción de GIP y GLP-1 a partir de las células enteroendocrinas, por otra parte el consumo de estos mismos dos edulcorantes produjeron hiperinsulinemia, hiperglicemia, aumento en la lipogénesis, así como un mayor tamaño en los adipocitos y un aumento de los transportadores GLUT2 en los enterocitos (73).

Existen muchos estudios con intervenciones humanas y animales que muestran los efectos del consumo de los edulcorantes no calóricos en la masa adiposa (74). En el 2016 se publicó un estudio experimental con ratas de laboratorio con duración de 15 semanas en el cual se describen cuatro fases y tres grupos experimentales. Al grupo glucosa (n=10) se le dio yogurt endulzado con glucosa y yogurt natural sin endulzar; al grupo sacarina (n=10) se le dio yogurt endulzado con sacarina y yogurt natural sin endulzar y al grupo control (n=10) se le dio solamente yogurt natural sin endulzar. Los resultados demostraron que el yogurt endulzado con glucosa fue más palatable que el endulzado con sacarina, pero este fue más palatable que el natural sin endulzar. Al analizar la masa de tejido adiposo, resultó un aumento significativamente mayor en el grupo glucosa (75).

Dentro de los estudios con humanos, en Estados Unidos se realizó un estudio longitudinal con duración de 28 años que incluyó 1454 voluntarios. en el cual se recolectaron datos de su composición corporal y su consumo de edulcorantes no calóricos (acesulfame k, sucralosa, sacarina y aspartame) presentes en todos los productos alimentarios consumidos por los voluntarios. Posteriormente, los voluntarios se sometieron a mediciones de la adiposidad mediante el IMC y circunferencia abdominal, ambas mediciones mostraron que el consumo de edulcorantes no calóricos estuvo asociado con un aumento de la obesidad, principalmente obesidad abdominal (76). En contraste con un estudio longitudinal realizado en Reino Unido con 13,170 niños de 7- 11 años de edad en el que se estudió la asociación del consumo de bebidas endulzadas con azúcar y de bebidas endulzadas con edulcorantes artificiales con cambios en la adiposidad, demostrando un aumento en el IMC y porcentaje de grasa corporal (77).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En años recientes ha aumentado el uso de edulcorantes no calóricos a nivel mundial al utilizarse como estrategia para reducir la cantidad de calorías consumidas. Dicho consumo logra una disminución del peso corporal (75), reduciendo el riesgo de enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes mellitus tipo II y el síndrome metabólico. Estos padecimientos resultan en un aumento de la morbi-mortalidad de origen cardiovascular (6).

El exceso de nutrientes y el tejido adiposo activan vías metabólicas expresadas en la resistencia a la insulina como son: la secreción de adipocinas, lipotoxicidad y mecanismos inflamatorios, con la consecuente aglomeración de macrófagos (64). La obesidad se considera un estado de inflamación crónica de bajo grado. Se necesita un periodo mayor a ocho semanas para identificar signos de obesidad en el tejido adiposo de modelos animales. Este tejido es, por la cantidad de células inflamatorias infiltradas y la elevada expresión de citocinas el mayormente inflamado dentro de todos los tejidos dependientes de insulina (59); por lo que es necesario el estudio de los efectos de los edulcorantes no calóricos dentro del órgano adiposo ya que este orquesta la respuesta metabólica inflamatoria.

4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué información existe en la literatura nacional e internacional acerca de la asociación del consumo de edulcorantes no calóricos y la inflamación en tejido adiposo durante el periodo 2015-2020?

5. JUSTIFICACIONES

1. Existe un aumento en el consumo de edulcorantes de forma global como una estrategia para disminuir los índices de sobrepeso y obesidad así como de sus patologías conjuntas. Sin embargo, es necesario estudiar los efectos inflamatorios asociados al consumo de estos edulcorantes ya que el aumento en la inflamación provoca una retroalimentación positiva dentro del tejido adiposo y su relación con las patologías asociadas a la inflamación de bajo grado propia de la obesidad, como es la resistencia a la insulina.
2. El estudio de las publicaciones disponibles acerca de la relación existente entre el consumo de edulcorantes no calóricos y la inflamación en tejido adiposo, así como su posible contribución a la inflamación crónica de bajo grado propia de la obesidad aporta información conveniente para evaluar posibles efectos adversos del consumo de edulcorantes.
3. En México el porcentaje de población adulta con sobrepeso y obesidad es del 72.5%.

6. OBJETIVOS

GENERAL:

Analizar mediante la revisión sistemática de la literatura nacional e internacional, la asociación entre el consumo de edulcorantes no calóricos y la inflamación en tejido adiposo

ESPECÍFICOS:

- I. Establecer la existencia de un efecto inflamatorio en el tejido adiposo secundario al consumo de edulcorantes no calóricos.
- II. Reconocer los efectos del consumo de edulcorantes no calóricos respecto a la inflamación crónica de bajo grado propia de la obesidad
- III. Identificar los artículos de tipo meta-análisis, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas en los que aparezcan las palabras clave: edulcorantes no calóricos, tejido adiposo e inflamación.

7. METODOLOGÍA

7.1. DISEÑO DE ESTUDIO

Revisión bibliográfica.

7.2. DESARROLLO DEL PROYECTO

Límite de tiempo: febrero de 2020 a septiembre 2020.

7.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Artículos sobre inflamación en tejido adiposo secundaria al consumo de edulcorantes no calóricos.
- Meta-análisis, revisiones sistemáticas, estudios multicéntricos, ensayos clínicos, estudios de cohorte y estudios experimentales en animales o células en los que se estudie la asociación del consumo de edulcorantes no calóricos y la inflamación en tejido adiposo.
- Artículos publicados dentro del periodo de agosto de 2015 a agosto 2020
- Artículos publicados en español o inglés.

7.4. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Publicaciones incompletas.
- Artículos que no cumplan con los criterios de inclusión previamente mencionados.

7.5. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Asignar un nivel de evidencia a los estudios ayuda a identificar la calidad de la evidencia científica de los métodos de investigación usados en estos. Melnyk (79)

ideó una esquema en la que se jerarquizan los niveles de evidencia de acuerdo a los estudios utilizados (tabla 4) el nivel I representa la evidencia más fuerte y el VII la evidencia más débil.

Nivel de Evidencia	Descripción
Nivel I	Evidencia obtenida de una revisión sistemática o meta-análisis de todos los ensayos clínicos aleatorizados o guías de práctica clínica basadas en evidencia, basadas en revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados o tres o más ensayos clínicos aleatorizados de buena calidad que tengan resultados similares.
Nivel II	Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico aleatorizado bien diseñado.
Nivel III	Evidencia obtenida de ensayos controlados bien diseñados sin aleatorización
Nivel IV	Evidencia obtenida de un estudio de casos y controles bien diseñado o estudios de cohorte
Nivel V	Evidencia obtenida de revisiones sistemáticas de estudios descriptivos o cualitativos (meta síntesis)
Nivel VI	Evidencia obtenida de estudios descriptivos o cualitativos simples
Nivel VII	Evidencia obtenida de lo opinión de autoridades y/o reportes de comités de expertos

Tabla 4. Niveles de evidencia. Adaptado de Melnyk BM (78).

Exponiéndolo como una pirámide en que la fuerza de evidencia decrece a partir de las revisiones sistemáticas, en la base de la pirámide se encuentran las investigaciones en laboratorio con animales y/o células (figura 10) (79).



Figura 10. Jerarquía de la evidencia. Adaptado de Szajewska (2018).

Dependiendo de la pregunta clínica a responder, se escoge el tipo de estudio requerido (tabla 5); si no está disponible el mejor nivel de evidencia, se deberá proseguir al siguiente en orden descendiente de fuerza en la evidencia.

Tipo de pregunta clínica	Mejor tipo de estudio para responder la pregunta
Terapia	Ensayo clínico aleatorizado; revisión sistemática o meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados
Diagnóstico	Ensayos controlados; revisión sistemática o meta-análisis de ensayos controlados
Daño	Estudios de cohorte
Pronóstico	Estudios de cohorte; estudios de casos y controles; estudios de caso
Etiología	Estudios de cohorte
Prevención	Ensayos clínicos aleatorizados; estudios de cohorte
Mejora de la calidad	Ensayos clínicos aleatorizados
Calidad de vida	Estudios cualitativos
Costo-efectividad	Evaluación económica
Examen clínico	Prospectivo, comparación ciega con el estándar de oro.

Tabla 5. Tipo de pregunta clínica y tipo de estudio requerido. Adaptado de Szajewska (2018).

Existen factores en el diseño de los estudios epidemiológicos que son determinantes de la calidad de la evidencia científica, entre ellos:

- La secuencia temporal del estudio (prospectivo).
- Aleatorización de los grupos, tanto experimentales como de control.
- Un grupo control de comparación concurrente (paralelo).
- Enmascaramiento de pacientes e investigadores (doble ciego).
- Número suficiente de participantes que permita detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (80).

8. DESARROLLO DEL ESQUEMA DE TRABAJO

8.1. IDENTIFICACIÓN DE LA LITERATURA

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos PubMed y Cochrane. Para la búsqueda automatizada se utilizaron los términos y operadores booleanos: “non-caloric sweeteners AND inflammation, non-nutritive sweeteners AND inflammation, edulcorantes calóricos AND inflamación, non-caloric sweeteners AND adipose tissue, non-nutritive sweeteners AND adipose tissue, edulcorantes no calóricos AND tejido adiposo, non caloric sweeteners AND adipose tissue inflammation, non-nutritive sweeteners AND adipose tissue inflammation y edulcorantes no calóricos AND inflamación en tejido adiposo”.

8.2. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se obtuvieron 20 resultados de los últimos cinco años con las búsquedas previamente mencionadas (tabla 6), posteriormente se eliminaron siete (35%) que no cumplieron con los criterios de inclusión.

Tipo de estudio	Numero	Porcentaje
Estudios de cohorte	2	10%
Ensayos clínicos	2	10%
Estudios experimentales en animales o células	8	40%
Artículos de revisión	6	30%
Otro*	2	10%
Total	20	100%

Tabla 6. Resultados de la búsqueda automatizada

* comentario editorial y estudio piloto

9. RESULTADOS

Se revisaron 20 artículos obtenidos de las bases de datos, los cuales corresponden a dos estudios de cohorte, dos ensayos clínicos, seis artículos de revisión, ocho estudios experimentales en animales o células, un estudio piloto y un comentario editorial (tabla 6). Esto indica que la mayor parte de la evidencia está conformada por estudios experimentales con animales o células. Se eliminaron 17 artículos (85%) que no cumplían con los criterios de inclusión, por lo tanto el material bibliográfico que se tomó en cuenta para la revisión incluye dos tipos de estudio: estudios de cohorte (uno), y estudios experimentales en animales o células (dos).

A pesar de que los estudios experimentales en laboratorio con animales o células se encuentren en el nivel más bajo de evidencia, son la base de la información convertida en terapias y estudios diagnósticos; por lo tanto se tomaron en cuenta en este estudio.

Los resultados de las experimentaciones con animales muestran resultados heterogéneos. En un estudio realizado con ratones preñados divididos en tres grupos: suplementados con acesulfame K, suplementados con fructosa y el control, demostró que en el grupo suplementado con fructosa hubo un aumento en la cantidad de adipocitos hipertróficos en comparación con los otros dos grupos, así como un aumento en la leptina. Los adipocitos hipertróficos presentan un aumento en las citocinas proinflamatorias, a la par de una disminución en la secreción de adiponectina y una consecuente resistencia a la insulina. Este mismo estudio nos sugiere una alteración en la expresión de PPAR α dada por la exposición a acesulfame K, lo que explicaría la disminución en la cantidad de receptores de insulina y la intolerancia a la glucosa observada en los grupos suplementados con fructosa y acesulfame K. En este artículo se concluye que el consumo de acesulfame K durante el embarazo resulta en una disfunción metabólica en la que se muestra intolerancia materna a la glucosa e hiperglicemia (81).

Kundu et al. (82) demostraron mediante un estudio realizado *in vitro* con células estromales mesenquimatosas derivadas de tejido adiposo humano que la sucralosa promueve la acumulación de especies reactivas de oxígeno y un aumento en los genes antioxidantes cuando las células estuvieron expuestas a un medio con alto nivel de glucosa durante 72h (probablemente compensatorio en respuesta al aumento de las especies reactivas de oxígeno intracelulares), así como un aumento en los genes de diferenciación adipogénica al estar incubadas durante 18 días las células en un medio con alto nivel de glucosa. Estos hallazgos se podrían traspolar a un contexto clínico en el que se compara un estado diabético a uno no diabético.

En un estudio de cohorte de realizado a 8,492 mujeres en Estados Unidos en el que se estudió la asociación del consumo de bebidas con edulcorantes artificiales calóricos y no calóricos y bebidas con azúcar, y la presencia de biomarcadores de riesgo metabólico se concluyó que el consumo más frecuente de bebidas con edulcorantes artificiales está asociado con una mayor concentración de proteína C reactiva (PCR), que es una proteína de fase aguda y una sorprendente disparidad con la presencia de mayor concentración de adiponectina que tiene una función antiinflamatoria. El consumo de bebidas endulzadas con azúcar se relacionó con niveles adversos de los biomarcadores cardiometabólicos considerados en el estudio, entre ellos el triacilglicerol, colesterol total, PCR, insulina y adiponectina. Así corroborando que puede haber influencia del consumo de bebidas endulzadas con azúcar con el riesgo de padecer enfermedades cardiometabólicas a través del metabolismo de los lípidos, la inflamación, la función hepática y el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, se asociaron de manera menos consistente las bebidas endulzadas con edulcorantes artificiales con biomarcadores cardiometabólicos (83).

10. CONCLUSIÓN

Los estudios con modelos animales y células son un preludio a los estudios humanos que puedan demostrar un nexo entre el consumo de edulcorantes no calóricos y la inflamación en tejido adiposo como parte de una desregulación metabólica.

Muchos estudios presentan efectos deletéreos de los edulcorantes artificiales no calóricos, cabe destacar que la mayoría de los estudios se dirigen hacia los edulcorantes no calóricos artificiales más que hacia los naturales, probablemente porque los edulcorantes no calóricos naturales llevan menos años en el mercado.

Existe muy poca información de la asociación de los edulcorantes no calóricos y la presencia de inflamación en tejido adiposo, cuya relevancia podría verse en la baja tasa de éxito de sus posibles efectos benéficos en las patologías que conforman el síndrome metabólico, incluso en su fracaso para evitar las mismas.

El tejido adiposo es un órgano metabólico que se ve afectado tras la ingesta de edulcorantes no calóricos. La disfunción metabólica a partir de la afectación de este órgano nos ofrece una amplia senda de investigación que puede beneficiar la salud pública global.

11. CRONOGRAMA

Actividad/Mes	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre
Actualizar protocolo de Investigación y búsqueda de información bibliográfica									
Revisión de la bibliografía y análisis de resultados									
Entrega de la tesina									
Presentación de la tesina									

Actualización del protocolo de investigación: Incluyó revisión bibliográfica e investigación continúa acerca del tema en cuestión.

12. ORGANIZACIÓN

Directores de tesina

Ph.D. Irazú Contreras García

Ph.D. José Antonio Estrada

Investigadora

Daniela Itzel Mendoza Domínguez

13. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

Financiamiento a cargo de la investigadora

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Obesidad y sobrepeso. Organización Mundial de la Salud. [Internet] <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de medio camino 2016. Salud Publica Mex .
3. Rivera J, Barquera S, Campirano F et al. Epidemiological and nutritional transition in Mexico: rapid increase of non-communicable chronic diseases and obesity. Public Health Nutr. 2002;5(1a):113-122.
4. Barquera S, Campos I, Rivera J. Mexico attempts to tackle obesity: the process, results, push backs and future challenges. Obes Rev. 2013;14(2):69-78.
5. Bachman C, Baranowski T, Nicklas T. Is there an association between sweetened beverages and adiposity? Nutr Rev. 2006;64(4):153-174.
6. Garcia-Almeida J, Casado G, Garcia J. A current and global review of sweeteners: regulatory aspects. Nutr Hosp. 2013;28(4):17-31.
7. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. Organización mundial de la Salud. https://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_spanish_web.pdf
8. Alderete-Velasco J, Lopez-Garcia R, Zuñoga Guajardo S et al. Analisis de la evidencia disponible para el consumo de edulcorantes no caloricos: documento de expertos. Med Int Mex. 2017;33(1):61-83.
9. Torres-Leal F, Fonseca-Alaniz M, Cunha de Oliveira A et al. Adipose tissue inflammation and insulin resistance. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/insulin-resistance/adipose-tissue-inflammation-and-insulin-resistance>
10. NORMA Oficial Mexicana NOM-218-SSA1-2011, Productos y servicios. Bebidas saborizadas no alcohólicas, sus congelados, productos concentrados para prepararlas y bebidas adicionadas con cafeína. Especificaciones y disposiciones sanitarias. Métodos de prueba [Internet]. <http://dof.gob.mx/normasOficiales/4643/salud/salud.htm>
11. ACUERDO por el que se determinan los aditivos y coadyuvantes en alimentos, bebidas y suplementos alimenticios, su uso y disposiciones sanitarias.[Internet]. http://www.salud.gob.mx/cdi/nom/compi/Acuerdo_aditivos_160712.pdf
12. Dunford E, Smith L, Miles D et al. Non-nutritive sweeteners in the packaged food supply- an assessment across 4 countries. Nutrients. 2018;10(2):257

13. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas C, Gomez-Diaz R et al. Non-nutritive sweeteners: evidence in their association with metabolic diseases and potential effects on glucose metabolism and appetite. *Rev Inves Clin.* 2017;69:129-138.
14. Carrera-Lanestosa A, Moguel-Ordoñez M, Segura-Campos M. Stevia rebaudiana bertonii: a natural alternative for treating diseases associated with metabolic syndrome. *J Med Food.* 2017;20(10):933-943.
15. Miller P, Perez V. Low calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:765-777.
16. Codex Alimentarius. Food and Agriculture Organization of the United Nations [Internet]. <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius>
17. Zyglis A, Wasik A, Kot-Wasik A et al. Determination of nine high intensity sweeteners in various foods high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection. *Anal Bioanal Chem.* 2011;400:2159-2172.
18. Durán S, Córdón K, Rodríguez M. Edulcorantes no nutritivos, riesgos, apetito y ganancia de peso. *Rev Chil Nutr.* 2013;40(3):309–14.
19. Additional Information about High-Intensity Sweeteners Permitted for Use in Food in the United States [Internet]. <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/additional-information-about-high-intensity-sweeteners-permitted-use-food-united-states>
20. Wikimedia Commons [Internet]. https://commons.wikimedia.org/wiki/Main_Page
21. Advantame- chemical and technical assessment. Food and Agriculture Organization of the United Nations. [Internet]. http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/agns/pdf/CTA_Advantame_77.pdf
22. Scientific Opinion on the safety of advantame for the proposed uses as a food additive. European Food Safety Authority. *EFSA J.* 2013;11(7):1–68.
23. Advantame. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. [Internet]. <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=6181>
24. Durán S, Córdón K, Rodríguez M del P. Revisiting the safety of aspartame. *Rev chil nutr.* 2013;40(3):718–30.
25. Apéndice XVIII: Medidas que han de adoptarse como consecuencia de los cambios en el estado de aprobación de la ingestión diaria admisible (IDA) y otras recomendaciones toxicológicas planteadas en la 55a reunión del JECFA [Internet]. Available from: <http://www.fao.org/3/Y0474S/y0474s7i.htm>
26. Samuel D, Rodríguez M del P, Córdón K, Record J. Estevia (stevia rebaudiana), edulcorante natural y no calórico. *Rev chil nutr.* 2012;39(4):203-

206.

27. Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding S et al. Nonnutritive Sweeteners : Current Use and Health Perspectives. 2012;35(8):1798-1808.
28. LUO HAN GUO Sweet Fruit Used as Sugar Substitute and Medicinal Herb [Internet]. <http://www.itmonline.org/arts/luohanguo.htm>
29. Determination of the generally recognized as safe (GRAS) status of siraitia grosvenori swingle (Luo Han Guo) fruit extract as a food ingredient. U.S Food and Drug Administration. [Internet]. <https://www.fda.gov/media/109982/download>
30. Durán S, Cordón K, Rodríguez M del P. Evaluation of neotame and aspartame in food products : A Review in food products : A Review Evaluation of neotame and aspartame. Rev chil nutr. 2013;40(3):195–203.
31. Durán S, Cordón K, Rodríguez M del P. The Metabolism and Toxicology of Saccharin. Rev chil nutr. 2013;40(3):231–59.
32. Saccharin. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. [Internet]. <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=3164>
33. Grotz VL, Munro IC. An overview of the safety of sucralose [Internet]. Vol. 55, Regulatory Toxicology and Pharmacology. Elsevier Inc.; 2009. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.05.011>
34. D Shankar P, Ahuja S, Sriram K. Non-nutritive sweeteners: Review and update. Nutrition. 2013;29(11-12):1293-1299.
35. Magnuson B, Roberts A, Nestmann E. Critical review of the current literature on the safety of sucralose. Food Chem Toxicol. 2017;106(pt A):324-355.
36. Schiffman S, Rother K. Sucralose, a synthetic organochlorine sweetener: overview of biological issues. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2013;16(7):399-451.
37. AlDeeb O, Mahgoub H, Foda N. Sucralose. Profiles Drug Excip Relat Methodol. 2013;38:423-462.
38. Additional Information about High-Intensity Sweeteners Permitted for Use in Food in the United States. U.S. Food And Drug Administration [Internet]. <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/additional-information-about-high-intensity-sweeteners-permitted-use-food-united-states#:~:text=FDA%20approved%20neotame%20for%20use,sugar%20substitute%20in%20baked%20goods.>
39. Sucrose [Internet]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sucrose>

40. World Health Organization. Guideline: sugars intake for adults and children. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/149782>
41. Pereira M. Sugar-sweetened and artificially-sweetened beverages in relation to obesity risk. *Adv. Nutr.* 2014;5:797-808.
42. Becker M, Levings M, Daniel C. Adipose-tissue regulatory T cells: Critical players in adipose-immune crosstalk. *Eur. J. Immunol.* 2017;47:1867-1874.
43. Clave P. Tejido adiposo : heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinol y Nutr.* 2014;61(2):100–12.
44. Kajimura S. Advances in the understanding of adipose tissue biology. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(2):69-70.
45. Balistreri C, Caruso C, Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:802078.
46. Canello R, Clément K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2006;113(10):1141–1147.
47. Virtanen K, Lidell M, Orava J. et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009;360(15):1518-1525
48. Ikeda K, Maretich P, Kajimura S. The Common and Distinct Features of Brown and Beige Adipocytes. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(3):191–200.
49. Park A, Kim WK, Bae K. Distinction of white , beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells. 2014;6(1):33–42.
50. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. 2010;316:129–39.
51. Weisberg S, Leibel R, Ferrante A. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796-1808.
52. Kammoun H, Kraakman M, Febbraio M. Adipose tissue inflammation in glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014;15(1):31–44.
53. Durán S, Córdón K, Rodríguez M del P. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: The role of reactive oxygen species. *Rev chil nutr.* 2013;40(3):4617–26.
54. Delves P, Roitt I. The immune system- first of two parts. *N Engl J Med.* 2000;343(1):37-49.
55. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular.* 8° ed. España:Elsevier Saunders;2015

56. Kindt T, Goldsby R, Osborne B. Inmunología de Kuby. 6° ed. Estados Unidos: Mc Graw Hill; 2007
57. Duque M, Rojas M. Activación alternativa del macrófago: la diversidad en las respuestas de una célula de la inmunidad innata ante la complejidad de los eventos de su ambiente. *Inmunología*. 2007;26(2):73-86.
58. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet*. 2001;357(9270):1777-1789.
59. Lee B, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(3):446-62.
60. Toche P. Vision Panorámica del sistema inmune. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2012;23(4):446-457.
61. Ivanov S, Merlin J, Lee M et al. Biology and function of adipose tissue macrophages, dendritic cells and B cells. *Atherosclerosis*. 2018;1:102-110.
62. Opal S, DePalo V. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000;117(4):1162-1172.
63. Howes A, Gabryšová L, O'Garra A. Role of IL-10 and the IL-10 Receptor in Immune Responses. *Ref Modul Biomed Sci*. 2014;1:1-11.
64. Solis-Martinez R, Hernandez-Flores G, Jimenez-Luevano M et al. Macrófagos del tejido adiposo, asociación con obesidad y alteraciones metabólicas. *Revista Médica MD*. 2016;8(1):11-15.
65. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low grade inflammation. *J endocrinol*. 2014;222(3):R113-127.
66. Bai Y, Sun Q. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. *Obes Rev*. 2015;16(2):127-136.
67. Thomas D, Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism*. 2017;72:120-143.
68. Zhou H, Liu F. Regulation, communication and functional roles of adipose tissue-resident CD4+ T cells in the control of metabolic homeostasis. *Front Immunol*. 2018;9:1961.
69. Zepeda J. Efecto del uso de edulcorantes naturales y artificiales en relación al tamaño y número de adipocitos, infiltración leucocitaria y expresión de lipocalina 2 en el tejido adiposo en un modelo murino. Tesis de Licenciatura. Universidad Autónoma del Estado de México. 2018.
70. Rahiman F, Pool E. The in vitro effects of artificial and natural sweeteners on the immune system using whole blood culture assays. *J Immunoass Immunochem*. 2014;35:26-36.
71. Fernstrom J. Non-nutritive sweeteners and obesity. *Annu Rev Food Sci*

- Technol. 2015;6:119-136.
72. Simon B, Learman B, Parlee S, et al. Sweet taste receptor deficient mice have decreased adiposity and increased bone mass. *PLoS One*. 2014;9(1):e86454.
 73. Sánchez-Tapia M, Martínez-Medina J, Tovar A, et al. Natural and Artificial Sweeteners and High Fat Diet Modify Differential Taste Receptors, Insulin and TLR4-Mediated Inflammatory Pathways in Adipose Tissues of Rats. *Nutrients*. 2019;2(11):880.
 74. Rogers P, Hogenkamp P, De Graaf C, et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including metaanalyses, of the evidence from human and animal studies. *Int J Obes* 2016;40(3):381-394.
 75. Boakes R, Kendig M, Martire S, et al. Sweetening yoghurt with glucose, but not with saccharin, promotes weight gain and increased fat pad mass in rats. *Appetite*. 2016;105:114–128.
 76. Chia C, Shardell M, Tanaka T, et al. Chronic low-calorie sweetener use and risk of abdominal obesity among older adults: A cohort study. *PLoS One*. 2016;11(11):1–15.
 77. Lavery A, Magee L, Monteiro C, et al. Sugar and artificially sweetened beverage consumption and adiposity changes: National longitudinal study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2015;12(1):1–10.
 78. Melnyk B. Integrating levels of evidence into clinical decision making. *Pediatr Nurs*. 2004;30(4):323–325.
 79. Szajewska H. Evidence-Based Medicine and Clinical Research: Both Are Needed, Neither Is Perfect. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(3):13–23.
 80. Grupo CTO. Manual CTO de Estadística y epidemiología. 3°. Editorial Grupo CTO.
 81. Plows J, Morton-Jones J, Bridge-Comer P, et al. Consumption of the Artificial Sweetener Acesulfame Potassium throughout Pregnancy Induces Glucose Intolerance and Adipose Tissue Dysfunction in Mice. *J Nutr*. 2020;150(7):1773–1781.
 82. Kundu N, Domingues C, Patel J, et al. Sucralose promotes accumulation of reactive oxygen species (ROS) and adipogenesis in mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):250.
 83. Yu Z, Ley S, Sun Q, et al. Cross-sectional association between sugar-sweetened beverage intake and cardiometabolic biomarkers in US women. *Br J Nutr*. 2018;119(5):570–580.

15. Anexo 1: Reporte de similitud con bibliografía existente

Tesina

INFORME DE ORIGINALIDAD

4%

ÍNDICE DE SIMILITUD

FUENTES PRIMARIAS

1	legismex.mty.itesm.mx Internet	23 palabras — < 1%
2	Fernando Manzur-Jattin, María Morales-Núñez, José Ordosgoitia-Morales, Rosalinda Quiroz-Mendoza et al. "Impacto del uso de edulcorantes no calóricos en la salud cardiometabólica", Revista Colombiana de Cardiología, 2020 Crossref	21 palabras — < 1%
3	tdx.cat Internet	21 palabras — < 1%
4	www9.euskadi.net Internet	20 palabras — < 1%
5	inmunoquimica.com Internet	17 palabras — < 1%
6	dspace.usc.es Internet	16 palabras — < 1%
7	E. Araujo Júnior, A. J. Eggink, J. van den Dobbelen, W. P. Martins, D. Oepkes. " Procedure-related complications of open endoscopic fetal surgery for treatment of spina bifida in an era of intrauterine myelomeningocele repair: systematic review and meta-analysis ", Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2016 Crossref	14 palabras — < 1%
8	anprac.org.mx Internet	14 palabras — < 1%

9	www.centrodesaluddebollullos.es Internet	13 palabras — < 1%
10	www.cclac.org Internet	13 palabras — < 1%
11	www.clc.cl Internet	12 palabras — < 1%
12	B.G. Cosío, A. Agustí. "Autoinmunidad en la EPOC", Archivos de Bronconeumología, 2005 Crossref	12 palabras — < 1%
13	adreamup.com Internet	12 palabras — < 1%
14	netmd.org Internet	12 palabras — < 1%
15	doaj.org Internet	11 palabras — < 1%
16	www.analesranf.com Internet	11 palabras — < 1%
17	minerva.usc.es Internet	11 palabras — < 1%
18	www.scielo.cl Internet	11 palabras — < 1%
19	diabetesdietinfo.org Internet	10 palabras — < 1%
20	aulaplusformacion.es Internet	10 palabras — < 1%
21	issuu.com Internet	10 palabras — < 1%
22	www.aulamedica.es Internet	10 palabras — < 1%

23	dgsa.uaeh.edu.mx:8080 <small>Internet</small>	10 palabras — < 1%
24	www.scribd.com <small>Internet</small>	10 palabras — < 1%
25	www.farmaciasahumada.cl <small>Internet</small>	10 palabras — < 1%
26	pt.scribd.com <small>Internet</small>	10 palabras — < 1%

EXCLUIR CITAS

ACTIVADO

EXCLUIR
COINCIDENCIAS

< 10 PALABRAS

EXCLUIR BIBLIOGRAFÍA ACTIVADO