Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

Bioquímica, farmacología y toxicología de *Stevia rebaudiana* Bertoni.

Autor: Alejandro Gutiérrez Cruz

Tutor: Paulina Bermejo Benito

Convocatoria: 30/06/2015

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

RESUMEN

Stevia rebaudiana Bertoni, comúnmente estevia, es una planta que sintetiza en sus hojas glucósidos de naturaleza diterpénica. Estos glucósidos, derivados del esteviol, son edulcorantes naturales de elevada potencia y sin poder calórico, lo que hace que sean una alternativa a los edulcorantes obtenidos por síntesis química. Además de ser más potentes que otros edulcorantes como la sacarosa o el aspartamo, el esteviol y sus glucósidos han demostrado en diversos estudios que poseen propiedades terapéuticas tales como actividad antihipertensiva, antioxidante, anticancerígena, antiinflamatoria, anticariogénica y antimicrobiana, aunque su principal ventaja es que debido a su actividad antihiperglucémica, la estevia es un edulcorante apto para el uso en personas diabéticas.

También es una planta segura, ya que en relación a su posible toxicidad, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha concluido que la estevia no presenta riesgos en humanos a las dosis utilizadas como edulcorante, y la Food and Drug Administration (FDA) ha clasificado los compuestos de la estevia como GRAS (generalmente reconocido como seguro).

Palabras clave: *Stevia rebaudiana*, estevia, esteviol, edulcorante natural, glucósidos diterpénicos.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Stevia rebaudiana Bertoni, comúnmente conocida como estevia, es una planta que sintetiza en las hojas varios compuestos edulcorantes de elevada potencia y bajo poder calórico. Estos edulcorantes son glucósidos diterpénicos cuyas propiedades tanto funcionales como sensoriales son superiores a las de otros edulcorantes de elevada potencia, como el aspartamo. De todos los glucósidos que presenta la estevia silvestre, el esteviósido es el compuesto mayoritario.

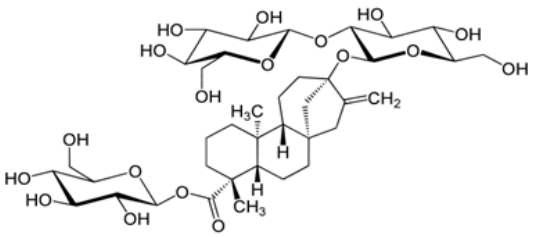

Figura 1. Estructura del esteviósido

Stevia rebaudiana pertenece a la clase Magnoliopsida, orden Asterales y familia Asteraceae (=Compositae). Es un pequeño arbusto perenne que puede alcanzar hasta los 65 cm de altura. Sus hojas son lanceoladas y oval-lanceoladas, dispuestas de forma opuesta y son sésiles. Éstas se encuentran serradas en su tramo medio y presentan tricomas en su superficie de diferentes tamaños: grandes, los cuales oscilan entre los 4–5 µm, y pequeños, de aproximadamente 2,5 µm. Sus flores son pequeñas (7-15 mm) y de color blanco, dispuestas en una inflorescencia cimosa irregular. La semilla es un aquenio con vilano de aproximadamente 3mm.

Figura 2. Hojas de *Stevia rebaudiana*

Esta planta es nativa del valle del río Monday, en Paraguay, donde crece en suelos arenosos cerca de las corrientes de agua[1]. Es resistente a las bajas temperaturas, aunque el ritmo al que crece es mayor en estaciones cálidas. *Stevia rebaudiana* es diploide, con 11 pares de cromosomas, característica típica de la mayoría de los miembros del género *Stevia* de América del Sur[2].

De las 261 especies aceptadas que forman parte del género *Stevia, S. rebaudiana* es una de las dos especies productoras de glucósidos de esteviol[3]. Se sabe que los indios guaraníes de las montañas de Paraguay se referían a esta planta por el nombre de "Caá-êhê", que quiere decir "hierba dulce". Ellos usaban las hojas de la estevia para endulzar las infusiones de mate y como sustancia medicinal[4].

Figura 3. Flores de estevia en diferentes grados de floración.

Figura 4. Semillas de estevia. Las estériles suelen ser de un color claro (a) mientras que las fértiles de un color oscuro (b).

Figura 5. Paraguay, lugar nativo de *S. rebaudiana*

Debido a sus características y aplicaciones potenciales, la estevia ha sido una planta muy estudiada desde principios del siglo XX, y tanto su producción como su comercio se han visto incrementados con la mejora de los procesos de extracción y refinamiento de sus glucósidos. La investigación llevada a cabo para mejorar el rendimiento en los procesos de obtención de tales glucósidos ha conducido a la optimización de las extracciones acuosas, más sencillas y económicas que las extracciones con otros disolventes.

Actualmente, los principales países productores de estevia son Japón, China, Tailandia, Corea, Brasil, Malasia y Paraguay. En Sudamérica se cultiva principalmente en los distritos de Amambay e Iguazú, frontera de Brasil, Paraguay y Argentina. Sin embargo, los mayores consumidores de estevia son Japón, Brasil, Corea, Israel, Estados Unidos, Argentina, China, Canadá, Paraguay e Indonesia[2].

Teniendo en cuenta que hoy en día la demanda de la población por productos de origen natural se está incrementando, los glucósidos de estevia pueden ser una alternativa a los edulcorantes obtenidos mediante síntesis química[1]. Además de ser edulcorantes no calóricos, los glucósidos de esteviol presentan utilidades terapeúticas como la posibilidad de uso en personas con diabetes mellitus tipo II[5], así como actividad antihipertensiva[6], antioxidante[7], anticancerígena, antiinflamatoria[8], anticariogénica[9] y antimicrobiana[10].

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

En el año 2010, la EFSA (European Food Safety Authority) ha concluido, en base a diversos estudios, que la estevia no presenta riesgos de toxicidad en seres humanos a las dosis utilizadas como edulcorante[11]. Del mismo modo, la FDA (Food and Drug Administration) ha autorizado el uso de los componentes de la estevia como edulcorantes en bebidas y alimentos, clasificándolos como sustancias GRAS (generalmente reconocido como seguro) [12]. También ha sido establecida por la EFSA y por la JECFA (Comité Mixto de Expertos en Aditivos Alimentarios de la FAO/OMS) la ingesta diaria admisible (IDA) para el esteviol, 4 mg/kg de peso/día[11, 13].

Los objetivos de este trabajo son realizar una investigación bibliográfica y resumir la información existente en la literatura científica sobre las propiedades bioquímicas, farmacológicas y toxicológicas de *Stevia rebaudiana,* para proporcionar un punto de referencia que pueda ser de utilidad en futuras investigaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

La realización de este trabajo se llevó a cabo mediante la búsqueda bibliográfica de artículos científicos y publicaciones sobre *Stevia rebaudiana* en las bases de datos PubMed, TOXNET y SciELO, así como en los sitios web de las organizaciones EFSA, FDA, WHO y FAO, tras lo cual se realizó una selección y una síntesis de sus características y propiedades más importantes.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

➢ QUÍMICA Y BIOQUÍMICA DE *STEVIA REBAUDIANA*

1.- Principales glucósidos diterpénicos.

Los glucósidos dulces de la estevia han sido objeto de numerosos estudios y publicaciones. Aunque su interés químico data de principios del siglo XX, no fue hasta 1931, cuando unos químicos franceses aislaron el estevíósido, que se consiguió un verdadero avance en cuanto a caracterización química. Tratando el glucósido con jugos digestivos de caracol se obtenían tres moles de glucosa por cada mol de esteviol, mientras que mediante hidrólisis ácida se obtenía isosteviol. El isosteviol se podía obtener también calentando el esteviol en ácido sulfúrico diluido[14]. Estudios subsiguientes condujeron al aislamiento de otros siete glucósidos de esteviol. En las hojas desecadas de la estevia silvestre, las proporciones habituales de los glucósidos que se encuentran en mayor cantidad son: 0,3% dulcósido A, 0,6% rebaudiósido C, 3,8% rebaudiósido A y 9,1% estevíósido[1].

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

2.- Estructura química del esteviol, isosteviol y estevíósido.

La estructura, estereoquímica y la configuración de los átomos en el espacio del esteviol e isosteviol se descubrieron a través de una serie de reacciones químicas y correlaciones 20 años después de que se lograra el aislamiento del esteviol en 1931 [14]. Las estructuras de estos (y otros) glucósidos diterpénicos aparecen representadas en la figura 6.

Estudios posteriores sobre el estevíósido indicaron que un residuo de D-glucopiranosa, hidrolizado en condiciones alcalinas dando como resultado esteviolbiósido, está unido a un grupo carboxilo, mientras que los otros dos azúcares son componentes que se encuentran unidos al aglucón a través de un enlace β-glucosídico[15].

3.- Otros glucósidos diterpénicos

Varias investigaciones de los extractos de las hojas de *S. rebaudiana* dieron como resultado el aislamiento, así como la identificación, de otros siete glucósidos diterpénicos. En 1976 se obtuvieron los dos primeros, el rebaudiósido A y B, a partir de extractos de metanol[16]. Junto a estos, se obtuvo la principal sustancia edulcorante, el estevíósido (también se obtuvo en menor medida el esteviolbiósido, el cual se había obtenido en estudios anteriores mediante hidrólisis alcalina a partir del estevíósido) [15].

Posteriormente se sugirió que el rebaudiósido B era un residuo formado a partir del rebaudiósido A durante el proceso de aislamiento del compuesto[17]. Además, el estevíósido se logró transformar mediante procedimientos tanto químicos como enzimáticos en rebaudiósido A[17, 18].

Mayores fraccionamientos de los extractos de las hojas condujeron al aislamiento e identificación, gracias a la ayuda de la espectroscopia RNM de 13C, de otros tres nuevos glucósidos: los rebaudiósidos C, D y E. Tanto el rebaudiósido A como el rebaudiósido D pueden ser convertidos en rebaudiósido B mediante hidrólisis alcalina, demostrando que solamente difieren en el grupo funcional éster[18].

4.- Otros constituyentes

Además de los glucósidos diterpénicos, otros diterpenos han sido aislados de la estevia[1]. Dado que estos compuestos pueden formar parte de una gran variedad de productos derivados del procesamiento de la planta, su disponibilidad en grandes cantidades puede ser útil como co-productos de los glucósidos. Los primeros en ser caracterizados, en 1980, fueron el jhanol y la austroinulina, previamente obtenida de otras plantas, y la 6-O-acetilaustroinulina.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

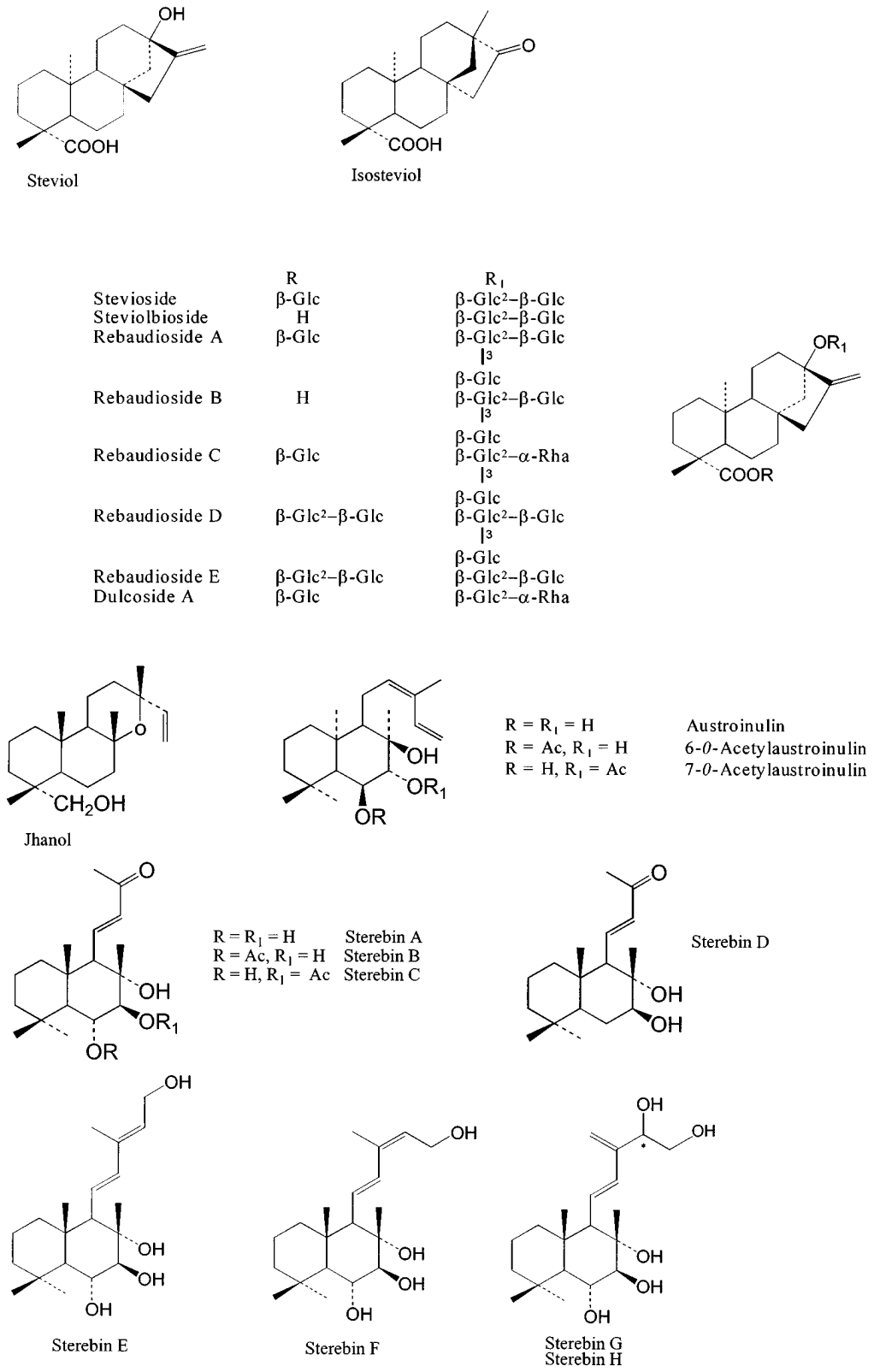

Figura 6. Estructuras de los glucósidos, sus precursores y otros terpenos importantes de *Stevia rebaudiana.*

También se caracterizaron los triterpenos β-amyrin acetato, tres ésteres de lupeol y los esteroles stigmasterol y β-sitosterol[19]. Además fueron aislados de las hojas e identificados otros ocho diterpenos llamados sterebinas A-H[20, 21].

Tras todos estos componentes, en 1983 fueron identificados varios glucósidos de flavonoides en las hojas a partir de un extracto acuoso de metanol: Apigenina 4'-O-glucósido, Luteolina 7-O-glucósido, Kaempferol 3-O-ramnósido, Quercitrina, Quercetina 3-O-glucósido, Quercetina 3-O-arabinósido y la 5,7,3'-trihidroxi-3,6,4' trimetoxiflavona (Centaureidina) [22].

En 1977, los principales compuestos que se identificaron en el aceite esencial fueron los sesquiterpenos β-cariofileno, trans-β-farneseno, α-humuleno, δ-cadineno, óxido de cariofileno, nerolidol y los monoterpenos linalool, terpinen-4-ol y α-terpineol[23].

La composición del aceite esencial de la estevia varía según la localización geográfica en la que se encuentre[1], lo que supone una gran variabilidad bioquímica de la planta, aspecto importante de cara a la producción.

5.- Biosíntesis de los Glucósidos dulces.

- **Síntesis de esteviol**

Los glucósidos de esteviol derivan de la ruta del ácido mevalónico. Esta ruta proporciona dos moléculas clave en la síntesis de todos los compuestos derivados del isopreno, ambas de cinco átomos de carbono: el isopentenil pirofosfato y el dimetilalilpirofosfato.

Ya en la década de los 60 se investigaba la biosíntesis del esteviol a partir del geranil geranil pirofosfato (GGPP). Estas investigaciones demostraron que los primeros pasos en la síntesis de los glucósidos de esteviol desde el GGPP son idénticos a aquellos en la síntesis de giberelinas[1].

Partiendo del GGPP, este es convertido en ent-copalil pirofosfato (CPP) por la enzima CCP sintasa (también llamada ent-kaureno sintasa A) y el ent-kaureno es formado a partir del CCP gracias a la acción de otra enzima, la ent-kaureno sintasa (también conocida como ent-kaureno sintasa B). Una posterior oxidación en la posición C-19 de este producto da lugar al ácido ent-kaurenoico, vía citocromo P450.

A partir de este punto divergen las rutas biosintéticas de las giberelinas y de los glucósidos de esteviol

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

El esteviol se forma tras una hidroxilación en posición C-13 del ácido ent-kaurenoico mediante la ácido ent-kaurenoico 13-hidroxilasa, la cual ha sido purificada de las hojas de la estevia y caracterizada. Esta enzima es un homotetrámero de 160 KDa que requiere tanto del NADPH como del oxígeno molecular procedente del estroma para llevar a cabo la catálisis enzimática[24].

- **Síntesis de las cadenas laterales de los glucósidos**

Los dos grupos funcionales oxigenados del esteviol, el grupo carboxílico en C-19 y el grupo alcohol en C-13, proporcionan puntos de unión para las cadenas laterales de azúcares. Estos azúcares son los que van a determinar los diferentes tipos de glucósidos de la estevia. Principalmente se unen glucosas, aunque también aparecen restos de ramnosa en algunos glucósidos. Estas reacciones de glicosilación la llevan a cabo glucosil transferasas en el aparato de Golgi. Existen dos tipos de UDP-glucosil transferasas, la tipo I y la IIB, cuyo óptimo de actividad se encuentra a pH 6,5. La subunidad de peso molecular de 24,600 Da de la transferasa I transfiere glucosa desde UDP-glucosa a la posición hidroxi del C-13 del esteviol para formar así esteviolmonósido. La subunidad 30.700 Da de la transferasa IIB tiene menor especificidad de sustrato, y utiliza esteviol, esteviolmonósido, esteviolbiósido e incluso estevíósido como sustratos para formar los diferentes tipos de glucósidos edulcorantes de la estevia [25].

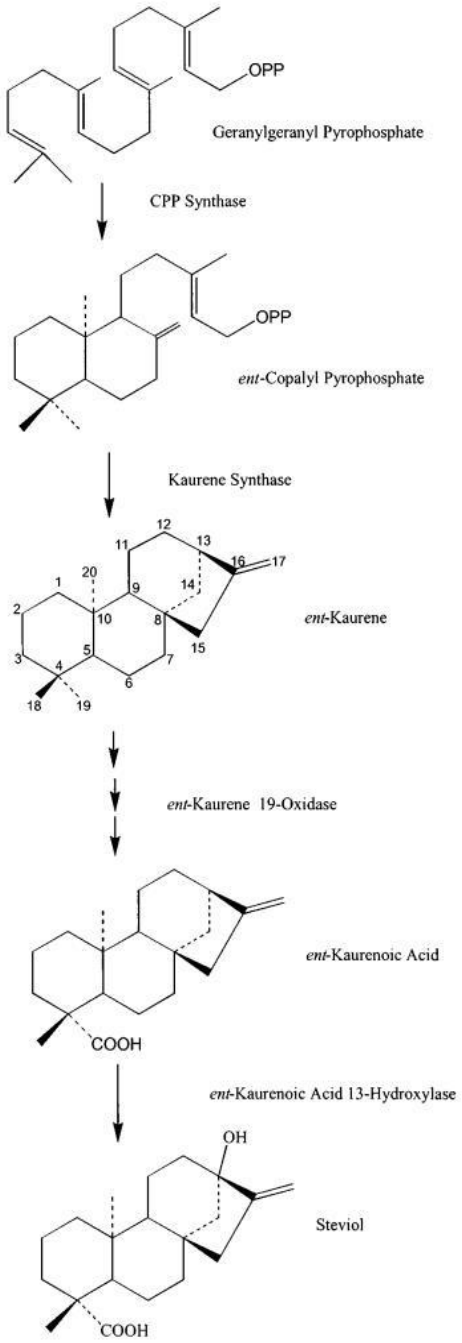

Figura 7. Biosíntesis del esteviol a partir de GGPP

6.- Compartimentación en la biosíntesis y almacenamiento.

La biosíntesis de diterpenos, a diferencia de los sesquiterpenos, triterpenos y politerpenos, ocurre en los plastos de las células vegetales. Existe evidencia de que la síntesis del esteviol sigue este patrón y se localiza en los cloroplastos de las hojas. Elevados niveles de actividad HMG-CoA reductasa, enzima que interviene en la síntesis de terpenos, pueden obtenerse de cloroplastos de la estevia, y la hidroxilasa que transforma el ácido ent-kaurenoico en esteviol ha sido purificada del estroma de los cloroplastos[24].

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Una vez formados los glucósidos en el aparato de Golgi, estos son transportados a vacuolas en donde son almacenados. Los glucósidos acumulados en las hojas de la estevia pueden formar desde el 10% hasta el 20% del peso seco de la hoja. Por tanto, una gran parte del metabolismo de esta planta va dirigido a formar estas complejas moléculas. Factores como la luz, temperatura y humedad, así como la variabilidad individual de cada planta, van a determinar que se sinteticen en mayor o menor cantidad determinados glucósidos[1].

Al igual que los metabolitos secundarios de otras plantas, es muy probable que los glucósidos de esteviol actúen de manera defensiva frente a herbívoros, plagas, agentes microbianos u otros organismos patógenos.

7.- Extracción de los glucósidos

Los glucósidos se pueden extraer de las hojas usando agua. Mediante este proceso, se obtiene mayoritariamente el rebaudiósido A, compuesto que es posteriormente aislado y purificado.

También existe un proceso de extracción más actual, en el que inicialmente se obtiene un primer extracto de las hojas en el que se eliminan los compuestos que no interesan mediante floculación y posteriormente se pasa la solución que queda por resinas de absorción, para concentrar los glucósidos. Después se recuperan los glucósidos mediante una solución alcohólica. A continuación se realiza una purificación con una solución hidroalcohólica y se recristaliza. De forma habitual se ha utilizado metanol, pero si se usa etanol aumenta el contenido de rebaudiósido A. Por último, se filtra y se seca el producto, obteniendo así un edulcorante de elevada pureza. A los preparados de estevia que contienen una alta pureza de rebaudiósido A se les conoce con el nombre de rebiana[26].

➢ FARMACOLOGÍA DE *STEVIA REBAUDIANA*

1.- Propiedades sensoriales y funcionales de los glucósidos de esteviol

De todos los glucósidos diterpénicos presentes en las hojas de estevia, realmente sólo dos de ellos, el estevíósido y el rebaudiósido A, son los que tienen sus propiedades tanto físicas como sensoriales bien caracterizadas.

El estevíósido y rebaudiósido A han sido sometidos a varios ensayos en los que se demostró que ambos compuestos eran estables tanto a la temperatura (en un rango de 5 a 90ºC) como al pH (en un rango de 2 a 8). Sin embargo, el rebaudiósido A se degrada tras una larga exposición a la luz

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

solar[1]. Esto es vital, ya que la estabilidad es un aspecto clave a considerar en el almacenamiento y procesamiento, así como a la hora de cocinar.

A raíz de diferentes ensayos realizados en relación a sus propiedades sensoriales, se ha determinado que el esteviósido es entre unas 110 y 270 veces más dulce que la sacarosa, el rebaudiósido A entre 150 y 320 veces más dulce y el rebaudiósido C entre 40 y 60 veces más dulce. El dulcósido A fue 30 veces más dulce que la sacarosa. El rebaudiósido A fue el menos astringente y amargo, y fue al que se le atribuyeron las mejores propiedades sensoriales entre los 4 glucósidos principales[9.]

Al igual que ocurre con otros edulcorantes de alta eficacia como el aspartamo, el amargor del esteviósido y el rebaudiósido A tiende a aumentar con la concentración. A concentraciones inferiores al 6%, el amargor de estos compuestos es insignificante[27]. Es importante tener en cuenta que la planta presenta compuestos amargos como taninos o flavonoides que pueden interferir en la palatabilidad [9].

Ambos glucósidos tienen efecto sinérgico con edulcorantes como la sacarosa o la fructosa, lo que les convierte en excelentes candidatos a la hora de realizar mezclas con distintos edulcorantes. En comparación con otros edulcorantes como la sacarosa o el aspartamo, los glucósidos de la estevia, aunque tienden a producir el dulzor de forma menos instantánea, el tiempo que permanece este sabor dulce a lo largo del tiempo es mayor, tardando también más tiempo en desaparecer[27].

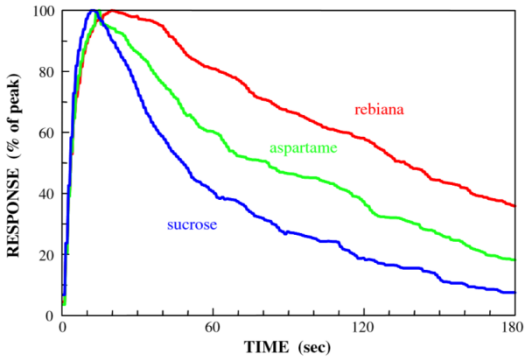

Figura 8. Perfil de la respuesta en el tiempo de la rebiana, el aspartamo y la sacarosa.

2.- Absorción

Tanto las enzimas digestivas como los jugos gástricos de seres humanos no son capaces de degradar el esteviósido, pero sí lo pueden hacer las bacterias de la flora intestinal. Estas bacterias transforman el esteviósido en esteviol, separando las glucopiranosas del aglucón. Dichas glucopiranosas son metabolizadas por las bacterias y por tanto no se absorben, de tal forma que no aportan calorías ni elevan la glucemia. Estudios han señalado a especies del género *Bacteroides* como responsables de dicha metabolización.

La absorción en seres humanos es muy similar a la de las ratas. En estas, la absorción del esteviol tiene lugar al final del estómago y porción inicial del intestino delgado. En cambio, la mezcla de glucósidos se absorbe en el intestino grueso, ya que estos se deben degradar primero.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

En ratas también se ha visto que la concentración plasmática máxima de esteviol, cuando se administra por vía oral un preparado del mismo, aparece mucho antes (a los 15 minutos) que cuando se administra una mezcla de estevia equimolar en esteviol, que aparece más tarde (a las 2 horas). Esto se debe a la metabolización de la mezcla de estevia por las bacterias intestinales[28].

Diferentes estudios realizados en ratas y humanos han demostrado que el esteviósido no interfiere en la absorción de otros componentes de la dieta, como vitaminas, aminoácidos, etc[29].

3.- Metabolismo y excreción

Tras su administración oral, el principal metabolito que se forma del esteviósido es el esteviol , el cual se conjuga en el hígado con el ácido glucurónico[26]. En voluntarios sanos expuestos a rebaudiósido A y esteviósido, solamente se encontraron niveles plasmáticos de glucurónido de esteviol. No se encontaron ni esteviol libre ni su epóxido, el cual podría ser mutagénico[11].

En relación a la excreción, se ha demostrado que las vías de excreción del conjugado son la biliar y la urinaria, siendo esta última la predominante en humanos[29]. También se ha observado que no se produce acumulación de los glucósidos de esteviol en el organismo[11].

Es importante destacar que los estudios realizados con esteviósido son extrapolables al rebaudiósido A, ya que las vías de metabolización y excreción son las mismas, siendo el esteviol un metabolito común de ambos compuestos[11].

4.- Efectos biológicos y aplicaciones de la estevia.

- **Coadyuvante en dietas de control de peso**

La utilización de la estevia o sus glucósidos en dietas de control de peso podría mejorar la calidad de vida de los pacientes que presenten obesidad o sobrepeso. Su sabor dulce puede favorecer, por un lado, que la persona disfrute de la dieta, y por otro lado, que no abandone la dieta, pilar fundamental, junto a la actividad física, del tratamiento no farmacológico de la obesidad y el sobrepeso. Además, sus glucósidos son edulcorantes no calóricos, lo que supone otra ventaja para este tipo de personas. También se ha comprobado que la ingesta de estevia no influye en los mecanismos de hambre y saciedad, de tal modo que las personas consumidoras de estevia no comen más para aumentar la ingesta calórica[30].

- **Efecto antihiperglucémico**

Tras numerosos ensayos, se ha determinado que tanto el esteviósido como la estevia son ideales para su uso como edulcorante en personas diabéticas debido a su bajo aporte de calorías y a su bajo

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

índice glucémico, lo cual es muy importante dada la alta prevalencia de esta enfermedad, que afecta a más de 347 millones de personas en todo el mundo[13]. En 1986 se realizó en humanos un ensayo que demostró que se producía una reducción significativa de los niveles de glucosa en sangre tras administrar, a 16 voluntarios, el extracto acuoso de las hojas de estevia durante tres días a intervalos de 6 horas[5].

Para explicar el efecto antihiperglucémico de la estevia se han propuesto tres mecanismos de acción:

1.- Disminución de la absorción de glucosa.

El esteviol disminuiría la absorción intestinal de glucosa por una reducción en los niveles de ATP de las células del epitelio intestinal como consecuencia de una serie de reacciones de fosforilación en dichas células. Sin embargo, incluso la ingesta diaria admisible de esteviol no sería suficiente para desencadenar estas reacciones [31].

2.- Disminución de la síntesis de glucosa.

En ratas diabéticas, el estevíósido es capaz de suprimir la expresión los genes que codifican la enzima fosfoenol-piruvato-carboxi-quinasa (PEPCK), clave en el proceso de gluconeogénesis. Esta inhibición, a dosis de 0,5 mg/kg de peso, reduce la glucemia de forma dosis dependiente, aunque la inhibición de la expresión de la PEPCK no ocurre en ratas sanas. Además, el estevíósido es capaz de mejorar la utilización de la insulina en ratas diabéticas, ya que también aumenta la sensibilidad a insulina [32]. Sin embargo, otro estudio más reciente realizado también en ratas diabéticas, atribuye esta actividad a la mezcla de estevia y no al estevíósido[33], a pesar de utilizar dosis de estevíósido mayores a las del estudio previo, de 5,5 mg/kg de peso. Lo que concluyen ambos estudios es en que el efecto antihiperglucémico se produce, y por este mecanismo, aunque no esté aún claro qué compuesto es el responsable.

3.- Aumento de la secreción y de la sensibilidad a insulina

In vitro, con células de islotes pancreáticos de rata expuestas a 16,7 mM de glucosa, se ha observado que tanto el estevíósido como el esteviol producen un incremento en la producción de insulina de una manera dosis-dependiente. Aunque ambos producen este efecto insulinotrópico, el esteviol resultó ser más potente que el estevíósido[34].

Más tarde, los mismos investigadores llevaron a cabo un estudio en modelos animales para ver si este efecto se producía *in vivo*, administrando a un grupo de ratas diabéticas estevíósido (0,2 g/kg de peso) junto a glucosa (2 g/kg de peso) *in bolus*. Los resultados fueron un incremento en la secreción

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

de insulina y una disminución de los niveles tanto de glucosa como de glucagón en sangre en las ratas diabéticas. Por lo tanto, se determinó que el esteviósido tiene propiedades antihiperglucémicas, insulinotrópicas y glucogenostáticas en ratas diabéticas[35].

En un estudio con 12 pacientes diabéticos tipo II, 1 gramo de esteviósido fue capaz de reducir hasta en un 18% la glucemia postprandial, aumentando la secreción de insulina en un 40%. Al no aparecer glucosuria tras la administración de esteviósido, se cree que ejerce su acción directamente aumentando la sensibilidad a insulina y disminuyendo así la glucemia[36]. En contraposición a lo anterior, otro estudio más reciente ha determinado que el esteviósido solamente presentaría actividad farmacológica en aquellos individuos que presentan alteraciones bastante significativas, como la glucosa o presión arterial muy elevadas, ya que no se observó efecto administrándolo como edulcorante (250 mg/ 3 veces al día) durante tres meses a pacientes diabéticos, normotensos e hipotensos[37].

Los resultados de este estudio concuerdan con un estudio anterior, realizado a corto plazo, en el que no se produjo ningún efecto sobre los niveles de glucosa e insulina tras la administración durante tres días de 750 mg/día de esteviósido de elevada pureza (97%) [29].

Por otra parte, parece ser que el rebaudiósido A aumenta la producción de insulina en islotes pancreáticos de ratón de forma dosis-dependiente a través de un mecanismo que requiere calcio extracelular, aunque no tuvo efecto in vivo a largo plazo en ratas [38]. En otro estudio, realizado con pacientes de diabetes mellitus tipo II, el rebaudiósido A no mostró cambios en los niveles de glucosa, tensión arterial o triglicéridos [39]. Dado que la dosis usada en este estudio fue siete veces superior a la ingesta diaria de edulcorante para adultos diabéticos, las conclusiones fueron que, aunque el rebaudiósido A es bien tolerado, no presenta propiedades farmacológicas sobre la homeostasis glucídica in vivo.

Parece ser que además del esteviósido y esteviol, el isosteviol regula el perfil lipídico reduciendo el nivel de triglicéridos en sangre, además de actuar a nivel de los factores de transcripción de insulina estimulando la expresión de genes necesarios para la síntesis de insulina, con la consecuente mejora de la homeostasis glucídica y un incremento de la sensibilidad a insulina. En definitiva, se favorece la utilización de la insulina y la reducción de peso en ratones diabéticos [40].

Recientemente, un estudio ha asociado el esteviósido a una mejora en las vías de señalización de la insulina y la defensa antioxidante del tejido adiposo y las paredes vasculares de ratón, producido por un incremento en los niveles de adiponectina, hormona responsable de estos factores[41].

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

- **Efecto antihipertensivo**

Estudios realizados tanto en animales como humanos han demostrado que el esteviósido y el extracto de estevia tienen efecto vasodilatador, diurético, natriurético y cardiotónico[6], lo que conlleva a una disminución de la presión arterial. Aunque este efecto antihipertensivo se atribuye a varios mecanismos, es probable que se deba principalmente a que el esteviósido disminuye los niveles de calcio intracelular, produciendo vasodilatación. Además se ha demostrado que el esteviósido provoca bradicardia e hipotensión en seres humanos, aunque parece no tener efecto en personas con presión arterial normal o baja en reposo[42].

Recientemente se ha considerado que el efecto antihipertensivo de la estevia es de grado B, lo que quiere decir que existe una buena evidencia científica de este efecto[43].

- **Efecto antidiarreico**

Se ha sugerido que el esteviósido puede tener una potencial aplicación en el tratamiento de la diarrea a raíz de estudios que han demostrado la eficacia bactericida y anti-rotavirus del extracto de la estevia. Este extracto acuoso también ha demostrado ser efectivo eliminando diferentes bacterias patógenas, entre ellas *Escherichia coli* enterohemorrágica[10], productora de graves diarreas. Además, el esteviósido, a concentración de 1mM, inhibió en un 40% la contracción de la musculatura del íleon inducida por cloruro cálcico en cobayas. Por lo tanto, el esteviósido, aunque no muy potente, podría tener actividad sobre diarreas de diferente etiología, como una infección o una hipermotilidad intestinal[44]. Sin embargo, es necesario realizar más estudios para corrobarar este efecto, así como la búsqueda de otros compuestos de la estevia con mayor potencia antidiarreica que el esteviósido, ya que se ha sugerido una posible actividad anti-rotavirus en un polisacárido y otros glucósidos de la estevia[45].

- **Efecto antiinflamatorio y antitumoral**

Existen ensayos *in vitro* en células tumorales animales y humanas, así como *in vivo* en ratas y ratones, que indican un posible efecto antiinflamatorio y antitumoral del esteviósido[8], aunque son necesarios más estudios al respecto para constatar estos efectos.

- **Efecto anticariogénico**

Debido a que la estevia no provoca un incremento en la acidez dental y a su efecto antibacteriano, su utilización podría ser útil en aquellas personas con tendencia a padecer caries dental o que estén en tratamiento con fármacos que aumentan el riesgo de padecerla. De hecho, ya se utiliza tanto el esteviósido como el extracto de la planta en algunas pastas dentífricas[9]. Aunque las concentraciones

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

utilizadas como edulcorante no tienen este efecto, podría resultar beneficioso el cambio de edulcorantes cariogénicos por estevia en las comidas[29].

- **Efecto antioxidante**

Usando el método DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazilo) con las hojas de estevia, se observó que la capacidad que tiene de eliminación de radicales libres fue ligeramente inferior a la del ácido ascórbico. También se comprobó que el extracto acuoso fue capaz de neutralizar el radical hidroxilo, los radicales superóxido y el óxido nítrico. Además, las hojas de estevia tienen flavonoides y otros polifenoles, componentes con elevada actividad antioxidante, aunque la composición de los mismos varía según el método usado para su determinación[7]. Pero a pesar de que se necesiten más estudios para determinar qué compuestos son los responsables de esta actividad, la estevia tiene un gran uso potencial como antioxidante.

➢ TOXICOLOGÍA DE *STEVIA REBAUDIANA*

1.- Toxicidad oral aguda

La EFSA ha determinado que no existe riesgo de toxicidad aguda[11], ya que hay estudios que han demostrado que la aparición de efectos tóxicos tiene lugar con extractos de esteviósido de 97% de pureza a dosis superiores a 15g/kg de peso en ratones y ratas[46].

2.- Toxicidad subcrónica

En algunos estudios con rebaudiósido A (97% de pureza) en ratas, los grupos tratados tuvieron una ganancia de peso menor que los controles. Además se observó una disminución del consumo de alimentos y una menor eficacia en la conversión de los mismos[47]. En base a estos estudios, la EFSA ha considerado que estos efectos sobre el peso no son indicadores de toxicidad, por lo que no se consideran a la hora de establecer el NOAEL (dosis a la cual no se observa ningún efecto adverso). Siendo la dosis máxima probada en ensayos de toxicidad subcrónica 4,6 g/kg/día, la EFSA ha concluido que la estevia carece de toxicidad subcrónica en ratas a altas dosis[11].

3.- Toxicidad crónica

Existe un estudio en ratas que ha sido utilizado por el comité JECFA para evaluar la toxicidad crónica y la carcinogénesis del esteviósido[13]. En él se alimentaron varios grupos de ratas con diferentes dosis de esteviósido durante dos años, periodo tras el cual se observó que la ratas macho desarrollaban con mayor frecuencia tumores de testículos, tiroides, glándulas suprarrenales, sistema

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

hematopoyético, glándulas mamarias e hipófisis. Las hembras desarrollaron tumores hipofisarios, sistema hematopoyético, útero y glándulas mamarias[48]. El NOAEL se basó en los resultados obtenidos de las ratas alimentadas con un 2,5% de esteviósido (95,6% de pureza) y se estableció, con un factor de incertidumbre de 100, en 967 mg de esteviósido/kg de peso/día, siendo equivalente a 388 mg de esteviol/kg de peso/día[13].

4.- Genotoxicidad

Tanto el esteviósido como el rebaudiósido A no han producido evidencia de genotoxicidad *in vitro* y tampoco *in vivo*[49]. La dosis de esteviol necesaria para producir genotoxicidad *in vivo* en ratas sería superior a los 8 gr/kg de peso. Además, los metabolitos genotóxicos del esteviol no se han encontrado en circulación sistémica, por lo que la EFSA ha concluido que la estevia no presenta un potencial genotóxico *in vivo*[11].

5.- Teratogenicidad y esterilidad

Diversos estudios han demostrado que el esteviósido no presenta ningún efecto sobre la fertilidad cuando se administra a ratones por vía oral. A dosis de hasta 1%/kg de peso de esteviósido no se producen cambios en la espermatogénesis ni en la proliferación de células de Leydig. Sin embargo, dosis superiores a 500 mg de esteviósido / kg de peso producen efectos tóxicos en ratonas preñadas y en los embriones. Además, tras la administración en ratas de dosis mayores a 2,6 g de esteviósido/día durante al menos dos meses, se observó una disminución de la tasa de fecundidad[45].

También ha sido probada la toxicidad del esteviósido y esteviol en embriones de pollo. Tras la inyección directamente en el huevo de estos compuestos, no se observaron ni mortalidad ni alteraciones en el desarrollo o en el peso de los embriones [29].

6.- Ingesta diaria admisible

En diciembre de 2008, la FDA autorizó el uso del rebaudiósido A como edulcorante en bebidas y alimentos, clasificándolo como GRAS (generalmente reconocido como seguro). La última revisión de la FDA fue en 2013, en la que siguió clasificado como GRAS[12]. El comité JECFA ha revisado varias veces la IDA (ingesta diaria admisible) de la estevia desde el año 2000 hasta el 2010, estableciendo en la última revisión una IDA de 4 mg/kg de peso corporal/día[13].

Tras realizar varios estudios sobre los glucósidos de esteviol que demostraron no suponer ningún riesgo para los niños, la Comisión Técnica de Aditivos Alimentarios y Fuentes de Nutrientes de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria aprobó en noviembre de 2011 su uso en alimentos y bebidas aptas para el consumo por estos[11]. Este grupo estableció una IDA de 4mg/kg de peso/día

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

para la estevia, coincidiendo con la ya establecida por la JECFA[13]. La IDA se estableció en base al NOAEL determinado en un estudio de toxicidad crónica a dos años[48].

Para comparar la IDA de cada uno de los compuestos de la estevia, estos se deben transformar en equivalentes de esteviol. Para el esteviol, la IDA es de 4 mg/kg de peso/día, pero para el rebaudiósido A sería alrededor de 12 mg/kg de peso/día, ya que el factor de conversión es 0,33[11].

Edulcorante	Factor de conversión
Esteviol	1,0
Estevióside	0.40
Rebaudiósido A	0.33
Rebaudiósido C	0.34
Dulcósido A	0.40
Esteviolbiósido	0.50

Figura 9. Conversión de los compuestos activos de *S.rebaudiana* en equivalentes de esteviol.

CONCLUSIONES

Stevia rebaudiana Bertoni es una planta que sintetiza en las hojas una gran variedad de glucósidos edulcorantes de naturaleza diterpénica cuya potencia es superior a la de otros edulcorantes como la sacarosa y el aspartamo. Estos compuestos poseen un amplio potencial terepéutico en patologías como la obesidad, la hipertensión y, sobre todo, la diabetes, pues además de no aportar calorías, han demostrado actividad antihiperglucémica, antihipertensiva, antioxidante, anticancerígena, antiinflamatoria, anticariogénica y antimicrobiana. Por tanto, las ventajas de la estevia como edulcorante son su elevada potencia, su nulo aporte de calorías, su capacidad para evitar la aparición de caries y su aptitud de uso en personas con diabetes, cuya prevalencia mundial es cada vez mayor. Todas estas características la convierten en una alternativa natural y saludable de otros edulcorantes. Pero a pesar de ello, algunas de sus actividades solamente se manifiestan a dosis elevadas y no a las usadas como edulcorante, lo que hace útil la posible utilización en la terapéutica de extractos de estevia concentrados en principios activos.

También se ha comprobado que la estevia y sus compuestos son seguros para su consumo en bebidas y alimentos tanto por niños como por adultos, ya que no presentan ningún tipo de toxicidad en seres humanos a corto, medio o largo plazo. Sin embargo, son necesarios más estudios sobre las propiedades y componentes de la estevia, y este trabajo podría ser utilizado en el futuro como base científica de información para dichos estudios.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brandle, JE, Starratt ,AN, Gijzen, M. *Stevia rebaudiana*: Its agricultural, biological, and chemical properties. Can. J. Plant Sci. 1998; 78: 527-536.

2. Yadav AK., Singh S, Dhyani D, Ahuja PS. A review on the improvement of *Stevia rebaudiana* Bertoni. Can. J. Plant Sci. 2011; 91(1): 1-27.

3. The Plant List (2013). Version 1.1. Published on the Internet; http://www.theplantlist.org/.

4. Lewis, WH. Early uses of *Stevia rebaudiana* (Asteraceae) leaves as a sweetener in Paraguay. Econ Bot. 1992; 46: 336–337.

5. Curi, R, Alvarez,M , Bazzote, RB , Botion, LM ,Godoy JL ,Bracht A. Effect of *Stevia rebaudiana* on glucose tolerance in normal adult humans. Braz J Med Biol Res. 1986; 19(6), 771-774.

6. Melis, M. Chronic administration of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* in rats: renal effects. J Ethnopharmacol. 1995. 47(3):129–134.

7. Shukla, S, Metha A, Metha, P, Bajpai,VK. Antioxidant ability and total phenolic content of aqueous leaf extract of *Stevia rebaudiana* Bertoni. Exp Toxicol Pathol. 2011; 64(7): 807-811.

8. Boonkaewwan, C, Burodom, A. Anti-inflammatory and immunomodulatory activities of stevioside and steviol on colonic epithelial cells. J Sci Food Agric 2013; 93(15): 3820-3825.

9. Goyal, SK, Samsher, Goyal, RK. Stevia (*Stevia rebaudiana*) a bio-sweetener: a review. Int J food Sci Nutr. 2010; 61(1): 1-10.

10. Tomita T, Sato N, Arai T. *et al.* Bactericidal activity of a fermented hot-water extract from *Stevia rebaudiana* Bertoni towards enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7 and other food-borne pathogenic bacteria. Microbiol. Immunol. 1997; 41(12): 1005-1009.

11. European Food Safety Authority (EFSA). Parma, Italy. Scientific Opinion on the safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. EFSA journal. 2010; 8(4): 1537.

12. Food and Drug Administration, 2013. GRAS Notices: Rebaudioside A purified from the leaves of *Stevia rebaudiana* Bertoni. “http://www.accessdata.fda.gov”

13. JECFA, 2005. Esteviol glycosides. 63rd Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Commitee on Food Additives. WHO Technical Report Series 928, pp. 34-39, 138. “http://whqlibdoc.who.int/trs”

14. Bridel, M. and Lavielle, R. Le principe à saveur sucrée du Kaà-hê-é (*Stevia rebaudiana*) Bertoni. Bull. Soc. Chim. Biol. 1931; 13: 636–655.

15. Wood, HB, Allerton, R, Diehl, HW and Fletcher, HG. Stevioside I. The structure of the glucose moieties. J. Org. Chem. 1955; 20: 875–883.

16. Darise, M, Kohda, H, Mizutani, K, Kasai, R. and Tanaka, O. Chemical constituents of flowers of *Stevia rebaudiana* Bertoni. Agric. Biol. Chem. 1983; 47: 133–135.

17. Kaneda, N, Kasai, R. *et al*. Chemical studies on sweet dieterpene-glycosides of *Stevia rebaudiana*: conversion of stevioside into rebaudioside-A. Chem. Pharm. Bull. 1977; 25: 2466–2467.

18. Sakamoto, I., Yamasaki, K. and Tanaka, O. Application of 13C NMR spectroscopy to chemistry of plant glycosides. Chem. Pharm. Bull. 1977; 25: 844-846.

19. Sholichin, M., Yamasaki, K., Miyama, R., Yahara, S. and Tanaka, O. 1980. Labdane-type diterpenes from *Stevia rebaudiana*. Phytochemistry 19: 326–327.

20. Oshima, Y., Saito, J. and Hikino, H. 1986. Sterebins A, B, C and D, bisnorditerpenoids of *Stevia rebaudiana* leaves. Tetrahedron 42: 6443–6446.

21. Oshima, Y., Saito, J. and Hikino, H. 1988. Sterebins E, F, G and H, diterpenoids of *Stevia rebaudiana* leaves. Phytochemistry 27: 624–626.

22. Rajbhandari A, Roberts MF. 1983. The flavonoids of *Stevia rebaudiana*. J Nat Prod. 46:194–195.

23. Fujita, S., Taka, K. and Fujita, Y. 1977. Miscellaneous contributions to the essential oils of the plants from various territories. XLI. The components of the essential oil of *Stevia rebaudiana*. Yakugaku Zasshi 97: 692–694; Chem Abstr. 87: 122621v (1977).

24. Kim, K. K., Sawa, Y. and Shibata, H. 1996a. Hydroxylation of ent-kaurenoic acid to steviol in *Stevia rebaudiana* Bertoni — Purification and partial characterization of the enzyme. Arch Biochem Biophys. 332: 223–230

25. Shibata, H., Sonoke, S. *et al*. 1991. Glycosylation of steviol and steviol-glucosides in extracts from *Stevia rebaudiana* Bertoni. Plant Physiol. 95: 152–156.

26. Prakash I, Dubois GE, Clos JF, Wilkens KL, Fosdick LE. Development of rebiana, a natural, non-caloric sweetener. Food Chem Toxicol. 2008; 46 (Suppl 7): S75–82.

27. Young, N.D., Wilkens, K., 2007b. Study of temporal profile of rebaudioside A, aspartame and sucrose in water at room temperature, Unpublished results. The Coca-Cola Company, USA.

28. Koyama E., Sakai N., *et al*. Abosorption and metabolism of glycosidic sweeteners of Stevia mixture and their aglycone, steviol, in rats and humans. Food Chem Toxicol. 2003; 41(6):875-883.

29. Geuns J.M. Stevioside. Phytochemistry. 2003; 64(5):913-921.

30. Anton S.D., Martin C.K., Han H. *et al*. Effects of Stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety and postprandial glucose and insulin levels. Appetite. 2010; 55(1):37-43

31. Toskulkao *et al.* inhibitory effect of steviol, a metabolite of stevioside, on glucose absorption in everted hamster intestine in vitro. Toxicol let. 1995; 80(1-3): 153-159.

32. Chen TH, Chen SC. *et al.* Mechanism of the hypoglycemic effect of stevioside, a glycoside of *Stevia rebaudiana*. Planta Med. 2005;71(2):108-113.

33. Ferreira EB, de Assis RNF, *et al*. Comparative effects of *Stevia rebaudiana* leaves and stevioside on glycaemia and hepatic gluconeogenesis. Planta Med. 2006; 72(8): 691-696

34. Jeppesen PB, Hermansen K, Poulsen CR. Stevioside acts directly on pancreatic cells to secrete insulin: actions independent of cAMP and ATP sensitive K+channel activity. Metabolism. 2000; 49(2): 208-214.

35. Jeppesen PB, Gregersen S, Alstrup K, Hermansen K. Stevioside induces antihyperglycaemic, insulinotropic and glucogenostatic effects in vivo in the diabetic GKrats. Phytomedicine.2002;9:9-4

36. Gregersen S, Jeppesen PB, Hermansen K. Antihyperglicaemic effects of stevioside in type 2 diabetes subjects. Metabolism. 2004; 53(1):73-76.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

37. Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, Benitez S, Jimenez JT, Jimenez N, *et al.* Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type I and Type 2 diabetics. Regul Toxicol Pharmacol. 2008;51(1): 37-41.

38. Dyrskog SE, Jeppesen PB, Colombo M, Abulula R, Hermansen K. Preventive effects of a soy-based diet supplemented with stevioside on the development of the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Zucker diabetic fatty rats. Metabolism. 2005; 54(9):1181-1188.

39. Maki KC, Curry LL, Reeves MS, Toth PD, McKenney JM, Farmer MV, *et al.* Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. Food Chem Toxicol. 2008; 46(suppl 7): S47-53.

40. Nordentoft I, Jeppesen PB, Hong J, Abudula R, Hermansen K. Isosteviol increases insulin sensitivity and changes gene expression of key regulatory genes and transcription factors in islets of the diabetic KKAy mouse. Diabetes Obes Metab. 2008;10(10): 939-949.

41. Geeraert B, Crombe F, Hulsmans M, Benhabiles N, Geuns JM, Holvoet P. Stevioside inhibits atherosclerosis by improving insulin signaling and antioxidant defense in obese insulin-resistant mice. Int J Obes. 2010;34:569-577.

42. Melis MS, Sainati AR. Effect of calcium and verapamil on renal function of rats during treatment with stevioside. J Ethnopharmacol. 1991; 33(3): 357-262

43. Ulbricht C, Isaac R, Milkin T, Poole EA, Rusie E, Frimes S, *et al.* An evidence-based systematic review of Stevia by the Natural Standard Research Collaboration. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2010; 8(2): 113-27.

44. Shiozaki K, Fuji A, Nakano T, Yamaguchi T, Sato M. Inhibitory effects of hot water extract of the Stevia stem on the contractile response of the smooth muscle of the guinea pig ileum. Biosci Biotechnol Biochem. 2006; 70(2): 489-494.

45. Chatsudthipong V, Muanprasat C. Stevioside and related compounds: therapeutic benefits beyond sweeteness. Pharmacol Ther. 2009; 121(1): 41-54.

46. Toskulkao C, Chaturat L, Temcharoen P, Glinsukon T. Acute toxicity of stevioside, a natural sweetener, and its metabolite, esteviol, in several animal species.Drug Chem Toxicol.1997;20:31-44

47. Curry L, Roberts A. Subchronic toxicity of rebaudioside A. Food Chem Toxicol. 2008; 46(7): S11-S20.

48. Toyoda K, Matsui H, Shoda T, Uneyama C, Takada K, Takahashi M. Assessment of the carcinogenity of stevioside in F344 rats. Food Chem Toxicol. 1997; 35:597-603.

49. Sekihashi K, Saitoh H, Sasaki YF. Genotoxicity studies of Stevia extract and esteviol by the comet assay. J Toxicol Sci. 2002; 27(Suppl 1): 1-8.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.