

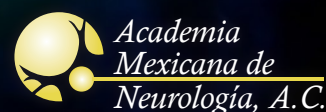
Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.

EDULCORANTES NO CALÓRICOS Y SISTEMA NERVIOSO: EN BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA



Organo Oficial de Difusión de la AMN



**EDULCORANTES NO CALÓRICOS
Y SISTEMA NERVIOSO:
EN BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA**

EDITORIAL

La formación de médicos especialistas se lleva a cabo, por obvias razones, en centros de alta especialidad. Este modelo tiene grandes ventajas (exposición frecuente a patologías de relativa baja incidencia, acceso a tecnologías diagnósticas y terapéuticas de última generación, tutelaje por especialistas de alto nivel, etcétera). Sin embargo, también presenta ciertas limitaciones, como, por ejemplo, la paradoja de tener poca exposición a patologías comunes que usualmente son “filtradas” por el primer y segundo nivel de atención (cefaleas tensionales, epilepsias controladas, enfermedad vascular cerebral no complicada o fuera de ventana terapéutica, etcétera).

Lo anterior provoca que, al egresar, el flamante nuevo especialista, frecuentemente esté capacitado para enfrentar grandes y complejas patologías, pero poco informado en la práctica cotidiana, ejemplo de lo anterior es cuando en una ocasión en que un amigo (Pediatra Neonatólogo) me comentó que en una de sus primeras consultas en su práctica como especialista recién egresado, la madre del bebé le cuestionó sobre la marca y características del talco que debía de aplicarle a su hijo: “Mientras me hacía estas preguntas, me confesó, no dejaba de pensar que él sabía perfectamente cómo calcular un déficit de Sodio en un prematuro y la mejor manera de corregirlo, pero no tenía la menor idea del contenido y las diferencias entre las diferentes marcas de talco disponibles en el mercado”.

Escenarios como el anterior son más comunes de lo que quisiéramos confesar. El presente número especial de la Revista Mexicana de Neurociencia aborda uno de estos temas. Nuestros pacientes en la práctica clínica diaria nos cuestionan en relación al consumo de los diferentes edulcorantes no calóricos. “¿Son seguros?, ¿puedo consumirlos con mis medicamentos? ¿qué tanto puedo consumir? ¿me agravan u ocasionan enfermedades neurológicas?” Y un largo etcétera.

En contraste, la información con la que tratamos de responder estos cuestionamientos no proviene de nuestro entrenamiento, libros de texto o artículos de investigación publicados en revista de nuestra especialidad —no por indolencia del neurólogo—, sino por que estos temas muy rara vez son abordados por estos medios. Es por ello que en la Academia Mexicana de Neurología se dio a la tarea de abordar este tema, más allá de filias o fobias, de razonamientos inductivo-deductivos, o incluso de medios mucho menos sujetos al rigor científico. Se reunió a un grupo de expertos (todos ellos miembros activos de la AMN y con certificación vigente) en los cinco grandes temas neurológicos (Epilepsia, Migraña, EVC, Demencia, Neurodesarrollo y Salud Mental) en donde dichos aditivos alimentarios han sido cuestionados.

La premisa fue simple, hacer una intensa búsqueda bibliográfica de toda la información científica disponible en cada uno de esos temas y reportarla con base en los principios básicos de la Medicina Basada en Evidencia (diseño del estudio, validez, reproducibilidad, etcétera). En cada uno de los capítulos se consigna un resumen de la información obtenida de la manera mas objetiva posible. Pero se consideró que, dado que cada capítulo es analizado y presentado por expertos en el tema, se agregó una sección final a cada capítulo con la opinión de los autores una vez revisado el tema correspondiente, siempre identificando claramente qué constituye una evidencia y lo que es una opinión de expertos.

A nombre de todos y cada uno de los participantes en este gran esfuerzo, les manifestamos la esperanza de que este número especial cumpla con el propósito que nos planteamos, y que no es otro que dar la mejor información científica disponible en este tema tan cotidiano como trascendente en la práctica

clínica. Información que permita dar una mejor atención a nuestros pacientes, así como identificar áreas de oportunidad que motiven el desarrollo de protocolos de investigación que den respuesta a aquellos cuestionamientos que permanecen sin una respuesta contundente.

GENERALIDADES, SEGURIDAD Y APROBACIÓN DE LOS EDULCORANTES NO CALÓRICOS

Dra. Susana Socolovsky¹

¹ Pentachem Consulting, Buenos Aires, Argentina

INTRODUCCIÓN

El azúcar es el estándar de oro del dulce, el punto de referencia respecto del cual se definen todas las sustancias edulcorantes. Sin embargo, el azúcar aporta mucho más que la dulzura a los alimentos: es un ingrediente importante para proporcionar textura y cuerpo, especialmente a alimentos sólidos como pasteles y galletas, pero también, en cierta medida, a alimentos líquidos como las bebidas. Cualquier modificación en un alimento o bebida con la intención de reducir el contenido de azúcar tendrá que tener en cuenta esta función importante.¹

Existen diversas opciones disponibles para la reducción de azúcar en los alimentos. En algunos de ellos puede ser posible simplemente quitar un poco de azúcar sin implementar alguna acción correctiva. Los ingredientes que reemplazan las funciones del azúcar son variados. Algunos permiten reemplazar ambos, el cuerpo y el dulce, mientras que otros sólo reemplazan el cuerpo y otros sólo el dulce. Con algunos ingredientes se puede, además, mejorar el perfil nutricional general del producto mediante el aumento de fibra como parte de la estrategia de reducción de azúcar. Además de los Edulcorantes No Calóricos (ENC), que sustituyen sólo el dulce sin aportar calorías, se utilizan otros aditivos alimentarios, como los polialcoholes, en productos como golosinas, chicles, postres, etc. Los polialcoholes (maltitol, isomaltitol, sorbitol, lactitol, manitol y xilitol) son “agentes de cuerpo”, y aportan 2,4 kcal/g, a diferencia de las 4 kcal/g de los carbohidratos simples.¹ La excepción es el eritritol, un polialcohol que, por su perfil de absorción, aporta sólo 0,2 kcal/g.² La función de los polialcoholes en los productos no es sólo sustituir a los azúcares, sino también suplir muchas de las propiedades funcionales que aportan, como

cuerpo, palatabilidad y propiedades de retención de humedad, entre otras. En la sustitución de azúcar en alimentos se utilizan otros agentes de cuerpo, como la polidextrosa, la inulina, los fructo-oligosacáridos (FOS), los galacto-oligosacáridos (GOS) y los isomalto-oligosacáridos (IMO), que aportan menos calorías que la sacarosa y pueden actuar también como agentes prebióticos y aportar fibra.

Los Edulcorantes No Calóricos (ENC) se utilizan para sustituir el azúcar en alimentos y bebidas variados, y también están disponibles como edulcorantes de mesa para endulzar infusiones, postres, licuados de frutas, entre otros. Esto permite proporcionar a las personas una alternativa de dulce sin calorías y sin el efecto metabólico de los azúcares. También mejora la calidad de vida de individuos con condiciones específicas de salud, al ofrecerles alimentos modificados para sus necesidades especiales, tales como alimentos y bebidas sin azúcar para personas con diabetes.³ Los ENC son compuestos de dulce intenso, lo que significa que son varios cientos de veces más dulces que el azúcar de mesa (sacarosa), y sólo se requieren cantidades muy pequeñas para conferir el nivel deseado de dulce a alimentos y bebidas, al tiempo que aportan pocas o ninguna caloría al producto final. Los ENC son compuestos estructuralmente muy distintos agrupados en la categoría de aditivos alimentarios de función edulcorante, y se utilizan en la alimentación humana desde hace más de un siglo.⁴

Aunque todos los ENC inducen la percepción de dulce, son moléculas muy diferentes con distintos perfiles de absorción, destinos metabólicos y vías de excreción. Las características de los ENC son componentes críticos de su evaluación de inocuidad, ya que hay diferencias

significativas entre ellos. Este aspecto de su perfil de seguridad suele ser poco reconocido. Los ENC son compuestos estructuralmente muy distintos agrupados en la categoría de “aditivos alimentarios de función edulcorante.”

GENERALIDADES SOBRE LOS ENC

Los ENC, también llamados edulcorantes intensivos, intensos o no nutritivos, suelen considerarse ingredientes modernos, aunque llevan utilizándose más de un siglo. Los ENC se usan en una gran variedad de alimentos y bebidas por distintos motivos, a saber: el interés de los consumidores por controlar la ingestión calórica y de los elaboradores por ofrecer diferentes opciones de productos que se adapten al gusto y necesidades de cada consumidor. Otro motivo que ha llevado a incrementar el uso de ENC es el sabor más agradable de varios productos que han aparecido en el mercado durante las últimas tres décadas. Mientras que los primeros edulcorantes tenían un sabor cuestionable, sobre todo si se usaban como única fuente de dulzor, los nuevos ENC y sus mezclas tienen un perfil de dulzor renovado y más auténtico. Las mezclas de edulcorantes se utilizan porque a menudo tienen un efecto sinérgico.¹ La intensidad del dulzor de estos aditivos depende de su poder edulcorante intrínseco y de la concentración en la que se utilizan, según se describe en la [Tabla 1](#).

Su contenido calórico oscila entre 0 y 4 kcal/g, pero todos ellos aportan muy pocas calorías en la práctica, porque se añaden a los alimentos o bebidas en cantidades muy pequeñas. Los ENC son bastante utilizados en bebidas, yogures y productos lácteos, golosinas, chicles y numerosos productos sin azúcar o con una reducción de azúcar. La mayoría están disponibles también como edulcorantes de mesa, y se usan para endulzar infusiones o pueden añadirse a otros alimentos, como frutas, y preparaciones culinarias, como gelatinas, flanes y postres, al depender de sus aptitudes para soportar el calentamiento y las condiciones de acidez durante la preparación o almacenamiento.

La sacarina fue descubierta en 1879 por Constantin Fahlberg, un químico que trabajaba en la Universidad Johns Hopkins, en los Estados Unidos de América. Se utilizó en grandes cantidades

durante las épocas de escasez de azúcar, como en la Primera Guerra Mundial. Aunque en 1945, en algunos países, las bebidas ya se endulzaban con combinaciones de sacarosa y sacarina, las bebidas bajas en calorías no se hicieron famosas sino hasta principios de la década de 1980, con la introducción del aspartame. En las últimas casi cuatro décadas, las ventas de bebidas sin azúcar en Europa y en otras regiones del mundo han aumentado más de 15 veces.⁵ De hecho, en algunos países, las versiones bajas en calorías de algunas marcas muy conocidas se han convertido en productos estrella.

CODEX ALIMENTARIUS

La Comisión del Codex Alimentarius, gestionada conjuntamente por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), establece normas internacionales de inocuidad y calidad nutrimental de los productos alimenticios comercializados en todo el mundo. Las normas del Codex Alimentarius sirven en muchos casos para fundamentar la legislación nacional y como criterio de referencia en materia de inocuidad de los alimentos en el ámbito de su comercio internacional. El Codex Alimentarius, además de publicar toda la información referida a los aditivos alimentarios, fija también los niveles de uso de cada aditivo alimentario para cada categoría de alimentos.⁶

Desde que en 1961 se tomaron las primeras medidas para establecer un Codex Alimentarius, la Comisión del Codex Alimentarius, órgano encargado de la elaboración de este código, ha conseguido que el tema de calidad e inocuidad de alimentos sea objeto de la atención mundial.

Aunque las normas del Codex Alimentarius a veces son vistas como “normas comerciales”, su objetivo principal es proteger la salud de los consumidores garantizando la inocuidad y la calidad nutrimental de los productos alimenticios comercializados en todo el mundo.

La base científica para la labor del Codex Alimentarius presenta un panorama general del análisis de riesgo en el marco de éste, y describe las funciones de los comités de expertos mencionados anteriormente. También proporciona información sobre las consultas de

Tabla 1: ENC aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América y por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) en la Unión Europea, y la Ingestión Diaria Admisible (IDA) establecida en cada caso.

Sistema de numeración internacional	Edulcorante	IDA valores establecidos por FDA (mg/kg peso corporal)	Poder edulcorante*	Fecha de descubrimiento	Comienzo de uso en la UE	Estructura química
950	Acesulfame K	15	200	1967	1983	
951	Aspartame	50	200	1969	1983	
952	Ciclamatos (Ácido ciclámico y sus sales de Na y Ca)	No aprobado	30-40	1937	1954	
954	Sacarina y sus sales de Na, K y Ca	15	300-500	1879	1887	
955	Sucralosa	5	600-650 ²	1976	2000	
960	Glicósidos de esteviol	4*	200-300	1931	2010 Evaluaciones periódicas de JECFA desde 2004	
969	Advantame	32.8	37000 ⁴		2013	
961	Neotame	0.3	7000 -13000 ³	1990	2010 2002 FDA	
956	Alitame	No aprobado	2000	1980	1996	
957	Taumatina	No aprobado	2000-3000	1979	1999	
959	Neohesperidina Dihidrochalcona	No aprobado	1.500	1960	1994	

expertos e identifica cómo los países pueden solicitar, acceder y contribuir con datos a las reuniones de expertos. El proceso de análisis de riesgo, que será descrito a detalle más adelante, es fundamental para la base científica de las normas del Codex Alimentarius, desarrollado para proteger la salud de los consumidores. También debido a esta base científica es que la Organización Mundial de Comercio (OMC) establece el Codex Alimentarius como punto de referencia internacional para los estándares de inocuidad alimentaria.⁷

Los comités del Codex Alimentarius se basan en el asesoramiento científico proporcionado por los comités de expertos y consultas de expertos ad hoc para elaborar normas. Se debe entender que estos comités de expertos y consultas no son parte de la Comisión del Codex Alimentarius, pero son entidades autónomas establecidas por la FAO y la OMS para proporcionar asesoramiento especializado a la Comisión del Codex Alimentarius y sus órganos subsidiarios, así como a los gobiernos miembros.⁷

COMITÉ MIXTO FAO/OMS DE EXPERTOS EN ADITIVOS ALIMENTARIOS (JECFA)

El JECFA es un comité internacional de expertos científicos administrado de forma conjunta por la FAO y la OMS. Se reúne desde 1956, inicialmente para evaluar la inocuidad de los aditivos alimentarios. Su trabajo incluye ahora también la evaluación de los contaminantes, sustancias tóxicas naturales y residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos.⁶

CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD PARA LOS ENC DE USO FRECUENTE

ASPARTAME

El aspartame es un dipéptido compuesto de dos aminoácidos esenciales, el ácido L-aspártico y la L-fenilalanina. Descubierta de manera accidental en 1965 por James Schlatter, un químico de la compañía G.C. Searle and Co. La inocuidad de este compuesto se ha evaluado extensivamente

en estudios en animales y humanos y es, quizá, el edulcorante de alta intensidad más estudiado del mundo.⁹ Este compuesto, al ser un dipéptido, se metaboliza del mismo modo que cualquier proteína y, por lo tanto, tiene un aporte energético de 4 kcal/g. Sin embargo, dado su poder edulcorante, la dosis que se usa en cualquier producto es tan pequeña que se puede considerar que no tiene un aporte calórico significativo.⁹

La Agencia de Inocuidad Alimentaria Europea (EFSA, European Food Safety Authority) publicó recientemente una nueva opinión científica sobre la inocuidad del aspartame. Este documento revisó todas las publicaciones recientes donde se cuestionaba la inocuidad de dicho compuesto. En evaluaciones previas publicadas por el JECFA y el comité científico sobre alimentos, se estableció una IDA de 40 mg/kg pc/día basado en los estudios sobre toxicidad crónica en animales. En esta reevaluación, el panel consideró la inocuidad de los productos de hidrólisis metanol, fenilalanina y ácido aspártico, así como los productos de degradación ácido 5-benzil-3,6-dioxo-2-piperazinacético (DKP) y β -aspartame, que podrían estar presentes como impurezas o por degradación por exposición al calor.

Los estudios en animales y en humanos muestran que, después de la ingestión, el aspartame se hidroliza completamente en el tubo digestivo. Los productos resultantes de estas reacciones son metanol y los aminoácidos ácido aspártico y fenilalanina. La hidrólisis del aspartame, al igual que el metabolismo de varios aminoácidos, libera el 10% de su peso en forma de metanol. Debido a la hidrólisis tan eficiente en el tubo digestivo, la cantidad de aspartame intacto que entra en el torrente sanguíneo no es detectable en varias especies, incluyendo ratas, perros, monos y humanos. Otros estudios en monos y cerdos han demostrado que el metabolito intermedio potencial, el metil éster de fenilalanina, se degrada rápidamente a fenilalanina y metanol en el tubo digestivo, por lo que el panel consideró que la fenilalanina, el ácido aspártico y el metanol se absorben o entran a las rutas metabólicas normales. A partir de los estudios de toxicidad crónica, se identificó un NOAEL de 4000 mg/kg pc/día. Sin embargo, el panel no excluyó la posibilidad de teratogenicidad a cifras por abajo de 4000 mg/kg. Basado en el

mecanismo de acción y la evidencia, el panel concluyó que, en animales, los efectos podrían ser debidos a la fenilalanina. Por lo anterior, el comité determinó que para esta evaluación de riesgo era mejor usar datos en humanos. Se emplearon modelos de respuesta-concentración para determinar los efectos de administración de aspartame en las concentraciones de fenilalanina en plasma sanguíneo utilizando los datos de administración de fenilalanina en humanos normales, individuos heterocigotos para fenilcetonuria (PKU) e individuos homocigotos para PKU. Se concluyó que, en individuos normales y heterocigotos para PKU, una IDA de hasta 40 mg/kg pc/día, aparte de la fenilalanina presente en la dieta normal, no llevaría a picos de concentración de fenilalanina en sangre mayores a los establecidos en los lineamientos clínicos actuales para la prevención de efectos adversos en fetos. Por lo tanto, el panel concluyó que el aspartame no representa un riesgo de inocuidad en los niveles de exposición estimados o con la IDA establecida actualmente. Así, se consideró que la IDA se debe mantener en el nivel actual. Cabe aclarar que esta IDA no está calculada para personas con PKU y que estos pacientes deben contabilizar toda la fenilalanina que se introduce en su dieta, por lo que se mantiene la leyenda precautoria en el etiquetado.¹⁰

La cantidad de metanol liberada del metabolismo normal del aspartame está muy por debajo de la exposición al metanol presente de manera habitual en la dieta en frutas, verduras y jugos. El consumo de aspartame, aún en dosis superiores a aquellas consumidas en alimentos y bebidas, no altera la concentración basal de metanol o formato en el plasma sanguíneo. Los estudios demuestran que el consumo en una sola toma del aspartame equivalente a beber 75 latas de refresco de dieta juntas no lleva a niveles detectables de formato en la sangre y éste se elimina rápidamente por vía urinaria.⁹

El panel de expertos de la EFSA determinó que el nivel de exposición de la población general en el percentil 95 de consumo llegaba a 36 mg/kg pc/día, valor menor a la IDA, por lo que se concluyó que no se requería ajuste de la IDA. Asimismo, se determinó que la exposición al producto de degradación DKP está por debajo de la IDA.¹⁰

ACESULFAME-K

El acesulfame-K es un edulcorante sintético, descubierto accidentalmente por Clauss y Jensen en 1967. Es aproximadamente 130-200 veces más dulce que el azúcar y su sabor dulce se percibe de inmediato. De hecho, su dulzor se percibe más rápido que el de otros edulcorantes como el aspartame, pero no persiste por mucho tiempo. Se observa que el acesulfame-K tiene un efecto sinérgico muy fuerte con el aspartame, los ciclamatos y la sucralosa, por lo que suele encontrarse combinado con otros edulcorantes confiriendo perfiles de sabor muy agradables. El acesulfame-K no se metaboliza en los humanos, y se excreta completamente sin transformar. Estos datos farmacocinéticos se confirmaron usando acesulfame-K marcado con carbono 14 en ratas, perros, cerdos y, finalmente, en voluntarios humanos. Todas las especies animales y los humanos absorben rápidamente el acesulfame-K, y lo excretan rápidamente en la orina sin que se detecten metabolitos. Por otra parte, se ha informado que el acesulfame-K no influye en la secreción de insulina ni en las concentraciones de glucosa en sangre bajo las condiciones normales de consumo de alimentos. El acesulfame-K fue evaluado por el JECFA y se estableció una IDA de 0-15 mg/kg pc/día.¹¹ La EFSA publicó en el año 2000 una reevaluación del acesulfame-K donde se evaluaron todos los estudios adicionales relevantes. En esta reevaluación, el panel concluyó que no se observa potencial mutagénico o carcinogénico ni ningún otro efecto toxicológico significativo.¹²

SUCRALOSA

La sucralosa se descubrió en Londres en la década de 1970. Su dulzor es 600 veces mayor que el de la sacarosa, pero se puede ver afectado por la presencia de otros ingredientes. La sucralosa (1,6-dicloro-1,6-dideoxi-β-D-fructofuranosil-4-cloro-4-deoxi-α-D-galactopiranosido) se compone de una molécula de sacarosa con un reemplazo selectivo de tres de los grupos hidroxilo con cloro. Este proceso ocurre con la inversión de la configuración en la posición 4 del galactanálogo. El resultado es una molécula mucho más dulce que es diferente a la sacarosa tanto en su intensidad de dulzor como en estabilidad,

pero que mantiene una calidad de sabor muy comparable al azúcar de mesa. Este edulcorante es muy estable en diferentes condiciones de proceso y da un sabor dulce que permanece en la boca sin cambios de sabor, sin alteraciones, intenso y sin resabios desagradables. La sucralosa también cuenta con una batería de estudios toxicológicos muy amplia, y se han publicado más de 100 trabajos que demuestran su inocuidad. El JECFA estableció una IDA de 15 mg/kg pc/día.¹³ Aun cuando es un disacárido sustituido, las disacaridasas de humanos y levaduras no son capaces de hidrolizar el enlace glucosídico para liberar los monosacáridos sustituidos. En el intestino, la sucralosa no se puede digerir para obtener energía y su absorción es relativamente pobre. Aproximadamente el 85% de lo que se consume no se absorbe, y se excreta directamente en las heces. Alrededor del 15% de la sucralosa consumida se absorbe mediante difusión pasiva a través del lumen del tubo digestivo, pero dada su solubilidad en agua, se excreta rápidamente en la orina. No hay transporte activo de la sucralosa hacia leche materna o a través de la placenta, ni atraviesa la barrera hematoencefálica.¹⁴

GLUCÓSIDOS DE ESTEVIOL

Los glucósidos de esteviol (comúnmente conocidos como estevia) son el ENC más nuevo en el mercado. Se extraen de las hojas de la planta *Stevia rebaudiana* (Bertoni), una planta nativa de Paraguay, donde se han usado durante cientos de años por su sabor dulce. Dado su origen natural, los extractos purificados de estevia son de gran interés global. Se informa que la estevia es 150-300 veces más dulce que el azúcar, y tiene un intenso sabor dulce con un resabio amargo.¹⁵ Debido a que en la antigüedad la *Stevia rebaudiana* (Bertoni) se utilizaba como planta medicinal, es importante establecer que solamente los extractos con 95% de pureza cumplen con los requisitos toxicológicos para ser considerados aditivos alimentarios. El uso de las infusiones de la planta o extractos crudos no está incluido en la aprobación, ya que podrían estar presentes compuestos con actividad medicinal no apropiada para alimentos.¹⁶

Las enzimas en el tubo digestivo no hidrolizan a los glucósidos de esteviol. Sin embargo, estudios

in vivo e in vitro muestran que los esteviósidos y el rebaudiósido A se hidrolizan a aglicona por acción de la microbiota. El esteviol se absorbe en la vena porta, y se transporta al hígado donde pasa por glucuronidación para excretarlo principalmente en la orina. Dado que todos los glucósidos de esteviol se metabolizan a esteviol, la exposición a esteviol es una consideración importante para evaluar la inocuidad de la estevia. En 2008, el JECFA estableció una IDA de 0-4 mg/kg pc/día de equivalentes de esteviol, que, convertido a rebaudiósido A (el más común de los glucósidos de esteviol), es de 0-12 mg/kg pc/día. Así pues, los estudios muestran la inocuidad de los extractos purificados de glucósidos de esteviol y se observa que en el percentil 90 la ingestión de glucósidos de esteviol, aun en niños, se encuentra perfectamente dentro de la IDA de 0-4 mg/kg pc/día, expresado como esteviol.¹⁷

APROBACIÓN DE ENC EN MÉXICO

En México, los edulcorantes no calóricos se consideran aditivos alimentarios. De acuerdo con la Ley General de Salud,¹⁸ un aditivo es cualquier sustancia permitida que, sin tener propiedades nutritivas, se incluya en la formulación de los productos y actúe como estabilizante, conservador o modificador de sus características organolépticas para favorecer ya sea su estabilidad, conservación, apariencia o aceptabilidad.

Por su parte, el Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios¹⁹ define como un edulcorante no calórico a la sustancia natural o sintética que puede sustituir parcial o totalmente el dulzor del azúcar.

La lista de todos los productos permitidos como edulcorantes se encuentra publicada en los anexos VII y VIII del Acuerdo en el que se determinan los aditivos y coadyuvantes en alimentos, bebidas y suplementos alimenticios, su uso y disposiciones sanitarias.²⁰ Los compuestos están aprobados para diversas aplicaciones en alimentos, bebidas, suplementos alimenticios y bebidas alcohólicas.

Es importante destacar que estos compuestos se evalúan en todo momento como aditivos

alimentarios, no como medicamentos, por lo que se debe demostrar que no tienen ningún efecto negativo ni positivo en la salud. En ningún momento se puede hablar de ellos en el contexto de prevención o tratamiento de enfermedades, ya que su evaluación y aprobación no es como fármacos. Su función tecnológica es la de aportar sabores dulces.

Todos los compuestos autorizados han pasado por un riguroso proceso de aprobación para asegurar su inocuidad en las condiciones de uso. En México, se toman en cuenta las evaluaciones de riesgo publicadas por los organismos internacionales como el JECFA, la EFSA y la FDA como base para el proceso de evaluación. Con el sustento de las evaluaciones toxicológicas, se toma en cuenta la evaluación de la exposición específica para la población mexicana para tomar decisiones de gestión de riesgo que culminan en la aprobación (si es el caso) del compuesto y publicación de las categorías donde se puede usar y los límites específicos para cada categoría.

Cada agencia nacional y organización internacional tiene sus propios lineamientos para evaluar un compuesto propuesto como aditivo alimentario. Sin embargo, dado que las valoraciones están basadas en principios de evaluación de riesgo sólidos, la información que se solicita para análisis es muy similar. Los protocolos de los estudios toxicológicos deben basarse en lineamientos con reconocimiento internacional, tales como las directrices del JECFA descritas anteriormente y las establecidas por la OCDE.^{21,22}

En México, de acuerdo con el artículo 201, fracciones I y II del Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios, los aditivos deberán utilizarse únicamente en la cantidad necesaria para obtener el efecto deseado y no exceder los límites permitidos en el acuerdo,¹⁹ es decir, que los edulcorantes se usan solamente para alcanzar el nivel de dulzor deseado en un producto que por lo general es muy cercano a su contraparte endulzada con azúcar u otro endulzante calórico. En el mismo reglamento, en el artículo 203, fracciones I-IV, se establece que no se podrán emplear aditivos cuando no se reúnan los siguientes requisitos:¹⁹

- Que sean inofensivos al emplearse al nivel de uso permitido.
- Que cumplan una función útil y no se usen para ocultar defectos de calidad sanitaria.
- Que se obtenga un efecto que pueda lograrse con sólo utilizar buenas prácticas de fabricación.
- Que tenga un método analítico que controle efectivamente su uso o justifique la inaplicabilidad de éste.

El artículo 208, en sus fracciones I-VI, establece los requisitos para someter un compuesto nuevo a aprobación, que incluyen:¹⁹

- El nombre genérico y el sinónimo más conocido, si se trata de una sustancia química, o el género y especie, si se trata de un producto derivado de un vegetal o animal.
- Cuando proceda, la fórmula química condensada y estructural, si se conoce. La justificación de su función tecnológica.
- Los estudios toxicológicos de origen nacional o extranjero, a corto y largo plazo, en los que se incluya la dosis letal media (DL50) en animales mamíferos de laboratorio y la ingesta diaria admisible para evaluar su inocuidad, especialmente en relación con el cáncer y sus efectos teratogénicos, si es el caso.
- Los métodos analíticos para determinar su identidad, pureza y contaminantes.
- Los productos en los que se propone su empleo y proporción, de manera que ésta no supere los márgenes de seguridad, a fin de determinar si su uso representa un riesgo para la salud del consumidor.

Todos los aditivos alimentarios aprobados para su uso en alimentos y bebidas en México han pasado por los procesos de evaluación y aprobación descritos con anterioridad, lo que sienta una base sólida de inocuidad y seguridad para uso por la población general.

CONCLUSIONES

Los edulcorantes no calóricos representan una excelente alternativa tecnológica para sustituir los sabores dulces sin la respuesta fisiológica que genera el consumo de azúcares. Su utilidad reside en suministrar el sabor dulce agradable sin el aporte energético. Por sí solos, no son herramientas para el control de peso. Su uso debe ir acompañado de una dieta correcta y un estilo de vida saludable que incluya actividad física. La inocuidad de cada uno de los compuestos aprobados está comprobada y se reevalúa constantemente para tomar en cuenta los resultados de estudios nuevos. Dado que no existe un edulcorante perfecto, la variedad contribuye a que se desarrollen productos cada vez más agradables para el consumidor.

REFERENCIAS

1. O'Brien-Nabors L. *Alternative Sweeteners*. 4th Ed. Boca Raton: CRC Press; 2012. 587 p.
2. De Cook P. Erythritol. En: O'Brien-Nabors L, editor. *Alternative Sweeteners*. 4 th Ed. Boca Raton: CRC Press; 2012. p. 249–64.
3. Floros JD, Newsome R, Fisher W, Barbosa-Cánovas G V, Chen H, Patrick Dunne C, et al. Feeding the World Today and Tomorrow: The Importance of Food Science and Technology An IFT Scientific Review. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2010;9(5):572–99.
4. Magnuson B, Carakostas M, Moore N, Poulos S, Renwick A. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Rev*. 2016;74(11):670–89.
5. Canadean. *Global Carbonates Report 2009*. United Kingdom; 2009.
6. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. *¿Qué es el Codex Alimentarius?* 3a ed. Roma: World Health Organization; 2006.
7. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. *Codex Alimentarius Commission. Procedural Manual*. 18th ed. Rome: World Health Organization; 2013.
8. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and specifications [Internet]. *Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. 1974 [citado el 27 de julio de 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bit-stream/10665/41072/1/WHO_TRS_539.pdf
9. Abegaz E, Mayhew D, Butchko H, Stargel W, Comer C, Andress S. Aspartame. En: O'Brien-Nabors L, editor. *Alternative Sweeteners*. 4th ed. Boca Raton: CRC Press; 2012. p. 57–76.
10. European Food Safety Authority. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the reevaluation of aspartame (E951) as a food additive. *EFSA J*. 2013;12(3):496.
11. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series. Safety evaluation of certain food additives. Acesulfame K. *WHO*. Geneva; 1990.
12. European Food Safety Authority. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Re-evaluation of acesulfame K with reference to the previous SCF opinion of 1991. *EFSA J*. 2000;2–8.
13. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series. Safety evaluation of certain food additives. *Sucralose*. Geneva; 1990.
14. Grotz V, Molinary S, Peterson R, Quinlan M, Reo R. Sucralose. En: O'Brien-Nabors L, editor. *Alternative Sweeteners*. 4th ed. Boca Raton: CRC Press; 2012. p. 182–95.
15. Klug C, Von Rymon-Lipinski G-W. Acesulfame Potassium. En: O'Brien-Nabors L, editor. *Alternative Sweeteners*. 4th ed. Boca Raton: CRC Press; 2012. p. 13–30.
16. Abdel-Rahman A, Anyangwe N, Carlacci L, Casper S, Danam R, Enongene E, et al. The safety and regulation of natural products used as foods and food ingredients. *Toxicol Sci*. 2011;123(2):333–48.
17. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Safety Evaluation of Certain Food Additives. *Steviosides*. Geneva; 2008.
18. Secretaría de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. Norma Oficial Mexicana. 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. NOM-218-SSA1-2011. México: *Diario Oficial de la Federación*; 2012.
19. Presidencia de la República de los Estados Unidos Mexicanos. Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios. México: *Diario Oficial de la Federación*; 1999.

20. Secretaría de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. Acuerdo por el que se determinan los aditivos y coadyuvantes en alimentos, bebidas y suplementos alimenticios, su uso y disposiciones sanitarias. México: *Diario Oficial de la Federación*; 2012.
21. International Programme on Chemical Safety. Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food; 1087 [Internet]. [citado el 15 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc70.htm#PartNumber:2>
22. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals* [Internet]. 2016 [citado el 17 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>

EDULCORANTES NO CALÓRICOS Y MIGRAÑA

Miguel Osorno Guerra,¹ Minerva López Ruiz,² Claudia Elisa Alfaro Tapia,³ Jorge Villareal Careaga, Luis Davila Maldonado, Leticia Munive Baez, Juan Calixto Hernandez Aguilar, José Eduardo San Esteban Sosa, Guillermo Albert Meza, Alba Espino Ojeda, María Teresa Reyes Alvarez, José Gustavo Vega Gama, Manuel Porras Betancourt, Zaira Medina López, Idefonso Rodríguez Leyva

¹ *Presidente de la Academia Mexicana de Neurología. Neurólogo, Monterrey, Nuevo León.*

² *Secretaría de la Academia Mexicana de Neurología. Jefa del servicio de Neurología del Hospital General de México.*

³ *Neuróloga adscrita al Hospital General de México.*

INTRODUCCIÓN

La finalidad de este documento es presentar la opinión técnica y la evidencia científica publicada sobre los Edulcorantes No Calóricos (ENC) a través de un grupo de trabajo generado en la Academia Mexicana de Neurología. Se pretende establecer con base en una revisión amplia y exhaustiva de la literatura científica, respuestas para los profesionales de la salud y el público en general sobre los ENC.

En la práctica clínica diaria, un escenario frecuente es tener un paciente que nos cuestiona sobre el papel de diversos elementos dietéticos y la relación con cefaleas en general, aunque mucho más frecuentemente en relación a migraña.

Es un proceso complejo determinar si algún elemento de la dieta está relacionado en forma directa con la aparición de migraña. En primera instancia, es muy difícil aislar un elemento de la dieta; y existen muchos otros elementos, además de los edulcorantes tanto calóricos (azúcar por ejemplo) como no calóricos, que tienen implicaciones directas en la génesis del dolor (nitritos, tiramina, glutamato monosódico, etcétera).

Otro factor que dificulta establecer causalidad, es la amplia gama de “disparadores” que tiene la migraña y que dificultan saber en un momento dado el precipitante específico, o la combinación de ellos, que inducen una crisis migrañosa (factores hormonales, ayunos prolongados, estrés, roncopatía, etcétera).

Al tomar esto en cuenta, no es de extrañar que frecuentemente al hacer una encuesta abierta a pacientes con migraña, preguntándoles si

relacionan la ingestión de refrescos edulcorados con una crisis de dolor, la respuesta es positiva en casi el 30% de ellos. Sin embargo, al probar con el mismo individuo estando “ciego” al agente implicado, los resultados son inconsistentes y a menudo conflictivos. Martin en el 2016,¹ encontró que los factores dietéticos se asociaron estadísticamente con los ataques de migraña en <7% de las personas.

El presente artículo pretende ser una revisión académica amplia sobre un tema frecuente en la práctica clínica diaria y que genera cuestionamientos tanto de los pacientes hacia el médico, como del médico mismo al verse abrumado ante el cúmulo de “información” informal y las pocas referencias que se hacen de los edulcorantes no calóricos en la literatura médica.

En años recientes, el incremento de la mortalidad relacionada con la obesidad ha resultado en un surgimiento de dietas y productos para perder peso. Es ampliamente entendido que una dieta alta en azúcares y grasas contribuye en el desarrollo de la obesidad, y esta, como un factor al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión y algunos cánceres. La idea que se tiene en relación a que una alta ingestión de azúcares causa un efecto deletéreo a la salud, ha desencadenado un incremento en el consumo de edulcorantes no calóricos como una alternativa y solución al consumo excesivo de azúcar.

El consumo de Edulcorantes No Calóricos (ENC) en los diferentes alimentos se ha incrementado en todas las edades, en los Estados Unidos de América el 28% de la población ha reportado ingestión de ENC, y esta va en

aumento. En México se desconoce el porcentaje de consumidores de edulcorantes no calóricos contenidos en alimentos y bebidas en los diferentes grupos etarios de la población.

Existe una gran variedad de ENC, los cuales se caracterizan por su alta intensidad en dulzor, bajo aporte energético y carencia de valor nutritivo. Son de 30 a 13,000 veces más dulces que el azúcar (sacarosa). La intensidad permite que se utilicen muy pequeñas cantidades en la manufactura de los productos, lo que los hace virtualmente “libres en azúcar” o “no-calóricos”. Estos edulcorantes pueden encontrarse en casi cualquier alimento, bebidas, helados, goma de mascar, chocolates, jaleas, gelatinas, yogurth, aderezos, entre otros.

El uso de los ENC, brinda la seguridad de consumir una sustancialmente menor ingesta de calorías a partir de azúcares. Sin embargo, desde la introducción de estas sustancias al mercado se ha debatido respecto a las ventajas y desventajas de su uso en relación a la salud.

La primera evidencia sobre la salud de los ENC hace referencia al uso de ciclamato, ya que fue declarado inapropiado para su consumo y retirado por la FDA (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés) ante la evidencia de efecto cancerígeno en animales. México lo retiró del mercado en el 2008, pero la comunidad europea no validó las conclusiones de la FDA y nunca lo discontinuó. Años después se demostró que carecía de dichos efectos y se consideró seguro para su consumo respetando una Ingesta Diaria Admisible (IDA) de 11 mg/kg/día; día. Actualmente su consumo es universal. Desde entonces, la industria de los ENC ha recorrido un largo camino y los consumidores ahora tienen más productos disponibles para su consumo en niños y adultos. Sin embargo, el desarrollo de nuevos ENC ha sido a una velocidad mayor al desarrollo de información clínica, por lo que la evidencia disponible en estudios controlados de alto valor científico que demuestren su consumo seguro parecen ser muy escasos.

A través de esta revisión, se estableció el objetivo de buscar y analizar la información científica existente sobre los edulcorantes no calóricos en la industria de los alimentos y las implicaciones en los diferentes tipos de cefalea debido a su consumo. En diversos trabajos

publicados se ha estudiado el efecto de los edulcorantes no calóricos; principalmente aspartame, como desencadenante de Migraña y otras cefaleas, del resto de edulcorantes no calóricos que actualmente se consumen, no existe información relevante y la existente se limita a algunos reportes de casos clínicos. Iniciemos el análisis por los estudios clínicos que nos brindan información científica confiable.

EVIDENCIA CIENTÍFICA

ENSAYO CLÍNICOS CONTROLADOS

La evidencia de estudios aleatorizados doble ciego que estudiaron las cefaleas desencadenadas por aspartame, han informado resultados contradictorios. Sobre lo anterior hay cuatro ensayos clínicos controlados en la revisión de la literatura (S.K. Van Den Eeden, *et al.*, 1994, Koehler SM, Glaros, *et al.*, 1988, Schiffman SS, *et al.*, 1987 y Linseth, *et al.* 2014) que evaluaron el efecto del consumo de aspartame en migraña y otras cefaleas.

S.K. Van Den Eeden, *et al.* en 1994,² realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego y cruzado, para el estudio de aspartame vs. placebo, con cuatro periodos de exposición de 7 días cada uno, separados por una semana de lavado, de forma alternada. Se reclutaron 44 pacientes que reportaron cefalea asociada a la ingesta de productos con aspartame. De estos, 32 pacientes (4 hombres; 28 mujeres) fueron aleatorizados a las fases de exposición, posterior a una semana de placebo. A dichos pacientes se les administraron cápsulas de aspartame y placebo, de forma, tamaño y color idénticos. Los sujetos recibieron aproximadamente 30 mg/kg/día de aspartame administrado en cápsulas de 300 mg, en dosis divididas 3 veces a día; es decir que cada paciente ingirió el equivalente de entre 92 a 293 sobres de aspartame de 14 mg al día según su peso. Cada sujeto mantuvo un diario para registrar la frecuencia, duración e intensidad de la cefalea y la aparición de síntomas asociados (fotofobia, aura y náuseas). Únicamente dieciocho pacientes terminaron el estudio, de los catorce que no completaron el estudio, siete de ellos se retiraron por presentar eventos adversos y los otros siete por falta de interés o cambio de opinión en participar en el estudio.

Los sujetos informaron significativamente mayor frecuencia de cefaleas durante la exposición a aspartame en comparación con el placebo. Esta diferencia sólo fue evidente en el grupo de sujetos que, antes de ingresar al estudio, indicaron que se sentían “muy seguros” de que el aspartame les había causado dolores de cabeza en el pasado. Existió poca diferencia entre aquellos que estaban “algo seguros” o “no muy seguros”. La proporción de días que los sujetos informaron tener cefalea fue mayor durante el tratamiento con aspartame en comparación con el tratamiento con placebo (aspartame 0.33 vs. placebo 0.24 con $p = 0.04$). No hubo diferencias significativas en la duración en horas (aspartame 5.30 h *versus* placebo 5.91 h con $p = 0.57$), tampoco en la intensidad de la cefalea en una escala de 0 a 10, siendo 10 el peor dolor (aspartame 4.93 *versus* placebo 4.67; $p = 0.10$). Los sujetos informaron pocos síntomas adicionales, como fotofobia, aura o náuseas, que se asociaron a cefalea; es decir la exposición al aspartame no tuvo un efecto estadísticamente significativo en la duración o intensidad de la cefalea en relación con el placebo o en la frecuencia de otros síntomas asociados.

Los autores comentan algunos aspectos que limitan la validez del estudio. En primer lugar, no está claro cómo los resultados hubieran sido diferentes si todos los sujetos que se aleatorizaron hubieran terminado el estudio completo; ya que los sujetos en este estudio pueden no ser una población representativa de individuos que aquejan cefalea después del consumo de aspartame. Por otro lado, la forma en la que el aspartame fue administrado en este estudio; no es un escenario real como disparador de cefaleas auto identificadas en estos sujetos; por diferencias en la dosis, el tiempo de uso o el uso concomitante con otros alimentos o bebidas, siendo altamente probable que la dosis utilizada fuera más alta que la que normalmente consumían los sujetos. Se concluyó que el aspartame parece causar mayor frecuencia de cefalea, en un subconjunto de individuos que previamente las auto-identificaron después del uso de dicho edulcorante no calórico.

En 1988 Koehler y Glaros,³ realizaron un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego y cruzado de 13 semanas de duración, donde se

comparó el efecto del aspartame con placebo evaluando la frecuencia e intensidad de la migraña. Los sujetos cumplieron con los criterios de migraña establecidos por el Comité Ad Hoc de 1962 sobre cefalea, a los cuales se les administraron cápsulas que contenían 300 mg de aspartame o placebo 4 veces al día, distribuidas con cada uno de los alimentos y al momento de irse a dormir. Incluyeron 25 sujetos (once completaron el estudio) y se evaluó la frecuencia, intensidad, duración y síntomas asociados a la migraña, durante períodos de cuatro semanas, alternado con un período de lavado de una semana entre cada uno. Los autores informaron un aumento significativo en la frecuencia de los ataques de migraña en algunos sujetos (5 de 11 pacientes con una $p < 0.05$).

La duración de las crisis fue algo mayor con la ingestión de aspartame que con la ingestión del placebo, pero no significativa. Con respecto a la intensidad de la crisis de dolor, no se encontraron diferencias significativas. Al considerar el tamaño de la muestra con un ITT (Intention To Treat, por sus siglas en inglés) bajo, el análisis que se realizó post hoc y los criterios no vigentes para el diagnóstico de migraña, puede ponerse en duda la validez del estudio, con resultados no confiables y con poca repercusión clínica.

Por otro lado, Schiffman⁴ mediante un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el cual se incluyeron 40 sujetos que habían experimentado cefaleas de tipo vascular asociadas con productos que contenían aspartame. Los sujetos recibieron cápsulas de aspartame y placebo durante dos días de exposición, separados por un período de lavado de un día. Se administró una dosis total de aspartame de 30 mg/kg/día, en dosis igualmente divididas a las 8 am, 10 am y 12 del mediodía. Esta dosis es igual a la cantidad contenida de aspartame en más de 4 litros de bebida edulcorada.

La frecuencia ($p < 0.50$), latencia ($p < 0.64$), duración ($p < 0.36$) y la intensidad ($p < 0.95$) de la cefalea en el grupo de aspartame no tuvo diferencia significativa con el grupo placebo. Tampoco hubo diferencias significativas entre el aspartame y el placebo en la ocurrencia de eventos adversos. Se concluyó que el aspartame no produce cefalea comparado con el placebo

y no hubo diferencia en la aparición de otros síntomas neurológicos (por ejemplo, mareos, ansiedad, discapacidad visual) cuando fueron comparados los grupos.

Lindset y cols en el año 2014,⁵ realizaron un estudio de medidas repetidas, doble ciego, para determinar las diferencias en cuanto a cognición (orientación espacial y memoria de trabajo), estado de ánimo, depresión y cefalea, después del consumo de cantidades altas y bajas de aspartame. Los participantes fueron sus propios controles, recibiendo comidas con alto contenido de aspartame (25 mg/kg de peso corporal/día) y comidas con bajo contenido de aspartame (10 mg/kg de peso corporal/día) durante ocho días en cada período de tratamiento. La dieta de cada participante consistió en alimentos que se pesaban previamente y que contenían aspartame. Los participantes consumieron tres comidas y dos refrigerios por día durante ocho días durante los períodos de tratamiento dietético. Después de cada sesión de tratamiento dietético, los participantes ingresaron a un período de lavado de dos semanas, en el que reanudaron sus dietas habituales, y luego pasaron a la otra dieta de tratamiento. Sólo un participante informó un evento de cefalea y no se pudo establecer ninguna diferencia en la incidencia de cefalea entre los períodos de consumo alto y bajo de aspartame.

De los estudios anteriormente presentados, dos de ellos encontraron que el uso de aspartame se asoció con una mayor frecuencia de cefaleas y/o migraña en comparación con el placebo; sin embargo ambos muestran debilidades metodológicas, tamaño de muestra pequeño y alta tasa de abandono de los pacientes en el estudio, por lo que puede ponerse en duda la validez de estos estudios. Por otro lado, los otros dos estudios no mostraron diferencias significativas entre el aspartame y el placebo.

ESTUDIOS DESCRIPTIVOS OBSERVACIONALES

En un estudio observacional prospectivo, realizado con 171 pacientes subsecuentes que respondieron un cuestionario sobre el papel de varios factores dietéticos (alcohol, aspartame y carbohidratos) en relación a desencadenar cefaleas; éstas últimas categorizadas en migraña, cefalea por contracción muscular, cefalea mixta,

cefalea en racimo y otras cefaleas, se encontró que el 49.7% de los pacientes informaron que el alcohol era un factor desencadenante, en comparación con el 8.2% para aspartame y el 2.3% para los carbohidratos. Específicamente el 11% de los pacientes con migraña, informaron que el aspartame había desencadenado los ataques de dolor, siendo este menor al compararlo con otros disparadores dietéticos como: chocolates (19-33%), quesos (18-40%), frutas cítricas (11-22%) y alcohol (23-29%).

En cuanto al análisis de los diferentes tipos de cefalea, los pacientes con migraña mostraron tres veces más probabilidad de informar al aspartame como un desencadenante de crisis de dolor migrañoso. Nuevamente se concluye que el aspartame puede ser un desencadenante dietético de cefalea en algunas personas.^{6,7}

REPORTES DE CASO

Bigal y Krymchantowski,⁸ reportaron el caso de una mujer 30 años; esposa de uno de los autores, la cual había notado aumento en la frecuencia de ataques de migraña, sin aparente factor desencadenante. Mediante un cuestionario de alimentos, reveló que en el 90% de los ataques había utilizado productos que contienen sucralosa, entre 30 minutos a 3 horas antes de la cefalea. La paciente suspendió el uso de sucralosa y permaneció sin dolor por un mes, de manera que se agregó a su dieta un producto de jugo de naranja con sucralosa vs. azúcar cegado, durante 6 semanas consecutivas. Se identificaron ataques de migraña desencadenados por sucralosa, mediante el uso de cuestionarios prospectivos, calendarios de cefalea, y finalmente se confirmó con la exposición cegada a la sucralosa. Debido a que muchos pacientes con migraña están expuestos a la sucralosa, los autores sugieren que sea considerada como un posible; aunque muy poco frecuente, desencadenante de ataques de migraña en pacientes refractarios.

Rajendrakumar,⁹ en Headache (2006), reporta otro caso de un paciente médico de sexo masculino, de raza blanca y 47 años, con antecedentes de cefalea de tipo migraña con aura durante 25 años, bien controlada con terapia profiláctica con Amitriptilina; quien relata que, al tomar un refresco dietético que contiene sucralosa por primera vez, desarrolló ataques de

migraña severos unas horas más tarde, llegando a requerir medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y triptános para mejorar. Con prueba y error, después de tomar diferentes bebidas dietéticas, algunas con sucralosa y otras sin ella, el médico comprobó que las bebidas que contenían sucralosa desencadenaban sus migrañas.

Otros autores han señalado reportes de caso asociados al consumo de Aspartame. Johns y colaboradores,¹⁰ en 1996, reportó el caso de cefalea atribuida a la ingestión de refrescos que contenían aspartame y tabletas de aspartame (1-1.5 g/día) y que desaparecían al suspender el edulcorante al cabo de diez días. Cabe mencionar que es probable que las dosis utilizadas hayan sido más altas que las que normalmente se consumen.

Es importante conocer que algunos medicamentos contienen edulcorantes no calóricos como saborizante.¹¹ Al respecto de esto Newman y colaboradores,¹² reportaron el caso de dos pacientes que fueron tratados con una medicación que contenía aspartame (Maxalt-MLT) y presentaban efecto paradójico al incrementar la intensidad del ataque de migraña.

En cuanto a la población pediátrica, no existe suficiente evidencia para asociar el efecto del aspartame como desencadenante de migraña y es necesario estudiarse, mediante estudios controlados, aleatorizados; aunque tanto los pacientes como los padres deben ser advertidos sobre la posible asociación de este sustituto de azúcar ubicuo.¹³

OPINIÓN TÉCNICA

Los consumidores, frecuentemente, no cuentan con la información adecuada acerca de los Edulcorantes No Calóricos. La información disponible que llega a manos de los consumidores frecuentemente es contradictoria dependiendo del organismo, industria o agencia que proporciona la información, aunque la FDA, la JECFA (El Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios) y la mayoría de los estudios publicados (algunos de ellos financiados por la industria) avalan la seguridad de estos aditivos.

En relación a la migraña, existe evidencia de un aumento en la frecuencia de las crisis de migraña, asociada a la ingesta de aspartame, pero sólo en un subgrupo de pacientes (la mayoría

de ellos lo habían identificado previamente como un desencadenante de sus crisis de dolor). En cuanto a los demás edulcorantes no se pudo encontrar evidencia de su efecto en cefaleas más allá de reportes de caso. En nuestra opinión, existe una carencia de investigación basada en evidencia concluyente que permita hacer recomendaciones para alentar o desalentar su uso en pacientes con migraña.

REFERENCIAS

1. Martin VT, Vij B. Diet and Headache: Part 1. *J Headache Pain* [Internet]. 2016 Oct [cited 2018 Oct 19];56(9):1543–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/head.12953>
2. Van den Eeden SK, Koepsell TD, Longstreth WT, van Belle G, Daling JR, McKnight B. Aspartame ingestion and headaches: a randomized crossover trial. *Neurology* [Internet]. 1994 Oct [cited 2018 Oct 19];44(10):1787–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7936222>
3. Koehler SM, Glaros A. The Effect of Aspartame on Migraine Headache. *J Headache Pain* [Internet]. 1988 Feb [cited 2018 Oct 19];28(1):10–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2524.1988.hed2801010.x>
4. Schiffman SS, Buckley CE, Sampson HA, Massey EW, Baraniuk JN, Follett JV, et al. Aspartame and Susceptibility to Headache. *N Engl J Med* [Internet]. 1987 Nov 5 [cited 2018 Oct 19];317(19):1181–5. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198711053171903>
5. Lindseth GN, Coolahan SE, Petros T V, Lindseth PD. Neurobehavioral Effects of Aspartame Consumption HHS Public Access. *Res Nurs Heal* [Internet]. 2014 [cited 2018 Oct 19];37(3):185–93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5617129/pdf/nihms905227.pdf>
6. Lipton R, Newman L, Solomon S, Steinmetzer R, Kunkel R, Elsas L. Aspartame and headache. *N Engl J Med*. 1988;318:1200.
7. Lipton RB, Newman LC, Cohen JS, Solomon S. Aspartame as a Dietary Trigger of Headache. *J Headache Pain* [Internet]. 1989 Feb [cited 2018 Oct 19];29(2):90–2. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1526-4610.1989.hed2902090.x>
8. Bigal ME, Krymchantowski A V. Migraine Triggered by Sucralose—A Case Report. *J Headache Pain* [Internet]. 2006 Mar [cited 2018 Oct 19];46(3):515–7. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1526-4610.2006.00386_1.x
9. Patel RM, Sarma R, Grimsley E. Popular Sweetener Sucralose as a Migraine Trigger. *J Headache Pain* [Internet]. 2006 Sep [cited 2018 Oct 19];46(8):1303–4. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1526-4610.2006.00543_1.x
10. Johns DR. Migraine provoked by aspartame. *N Engl J Med* [Internet]. 1986 Aug 14 [cited 2018 Oct 19];315(7):456. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3736626>
11. Choudhary AK, Lee YY. Neurophysiological symptoms and aspartame: What is the connection? *Nutr Neurosci* [Internet]. 2018 May 28 [cited 2018 Oct 19];21(5):306–16. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1028415X.2017.1288340>
12. Newman LC, Lipton RB. Migraine MLT-Down: An Unusual Presentation of Migraine in Patients With Aspartame-Triggered Headaches. *J Headache Pain* [Internet]. 2008 Jul 7 [cited 2018 Oct 19];41(9):899–901. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1526-4610.2001.01164.x>
13. Millichap JG, Yee MM. The Diet Factor in Pediatric and Adolescent Migraine. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2003 [cited 2018 Oct 19];28:9–15. Available from: <https://eurekamag.com/pdf/003/003966437.pdf>
14. Jacob S, Stechschulte S. Formaldehyde, Aspartame, and Migraines: A Possible Connection. *Dermatitis* [Internet]. 2008 [cited 2018 Oct 19];19(3):E10–1. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/579335_2
15. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new high-intensity sweetener sucralose. Talk Paper. 1998.
16. Taylor FR. Lifestyle changes, dietary restrictions, and nutraceuticals in migraine prevention. *Tech Reg Anesth Pain Manag* [Internet]. 2009 Jan [cited 2018 Oct 19];13(1):28–37. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1084208X09000093>
17. Humphries P, Pretorius E, Naudé H. Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2008 Apr 8 [cited 2018 Oct 19];62(4):451–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17684524>

18. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Foods and Supplements in the Management of Migraine Headaches. *Clin J Pain* [Internet]. 2009 Jun [cited 2018 Oct 19];25(5):446–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454881>
19. Borkum JM. Migraine Triggers and Oxidative Stress: A Narrative Review and Synthesis. *J Headache Pain* [Internet]. 2016 Jan [cited 2018 Oct 19];56(1):12–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26639834>
20. Leon AS. Safety of Long-term Large Doses of Aspartame. *Arch Intern Med* [Internet]. 1989 Oct 1 [cited 2018 Oct 19];149(10):2318. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.1989.00390100120026>
21. Taheri S. Effect of exclusion of frequently consumed dietary triggers in a cohort of children with chronic primary headache. *Nutr Heal* [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 19];23(1):47–50. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0260106016688699>
22. Zaeem Z, Zhou L, Dilli E. Headaches: a Review of the Role of Dietary Factors. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2016 Nov 6 [cited 2018 Oct 19];16(11):101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27714637>

EDULCORANTES NO CALÓRICOS Y ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

Jorge Villareal Careaga, Luis Davila Maldonado, Miguel Osorno Guerra, Minerva López Ruiz, Claudia Elisa Alfaro Tapia, Leticia Munive Baez, Juan Calixto Hernandez Aguilar, José Eduardo San Esteban Sosa, Guillermo Albert Meza, Alba Espino Ojeda, María Teresa Reyes Alvarez, José Gustavo Vega Gama, Manuel Porras Betancourt, Zaira Medina López, Ildelfonso Rodríguez Leyva, et. al grupo AMN.

INTRODUCCIÓN

Hoy en día, la alimentación presenta en nuestras mesas numerosos alimentos procesados. Entre ellos se encuentran los aditivos alimentarios que, además de preservación, cumplen otras funciones muy variadas, dentro de las cuales se encuentran los relacionados con atributos gustatorios. Entre estos últimos destacan los Edulcorantes No Calóricos (ENC).

Los ENC, también llamados edulcorantes de alta intensidad, intensos o no nutritivos son ingredientes de la vida actual, que buscan adaptarse al gusto y necesidades del consumidor.

A la fecha, se encuentran aprobados para el consumo humano, diez ENC por diferentes instituciones a nivel internacional, estos son: Acesulfamepotásico (Acesulfame-K), Advantame, Alitame, Aspartame, Ciclamato, Glucósidos de Esteviol, Neotame, Sacarina, Sucralosa y, recientemente, Alulosa. En todos ellos se han determinado las cifras correspondientes de Ingesta Diaria Admisible (IDA).

En México, los edulcorantes con IDA establecida, según el Diario Oficial de la Federación (16 de julio de 2012), autorizados para su uso como aditivos alimentarios son:¹ Acesulfame-K, Aspartame, Alitame, Ciclamato, Glucósidos de Esteviol, Neotame, Sacarina y Sucralosa. Cada uno de ellos se puede utilizar como aditivo en distintos productos y todos son diferentes en cuanto a su origen, nivel de dulzor y cantidad permitida de consumo.

REVISIÓN DE EVIDENCIA CIENTÍFICA

Con el objetivo de contestar la pregunta de si existe una asociación epidemiológica entre el consumo de ENC y cualquier forma de Enfermedad Vascular Cerebral, se ha revisado sistemáticamente la literatura médica en los idiomas español e inglés, con la finalidad de incluir todos los estudios en humanos (niños y adultos) de tipo observacional analítico, así como ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas (con y sin metaanálisis). Como variables independientes, se ha incluido en nuestra búsqueda bibliográfica todos y cada uno de los ENC autorizados para consumo humano en el mundo, así como también se han utilizado los términos genéricos de edulcorantes artificiales, edulcorantes no nutritivos y edulcorantes no calóricos. Con respecto de todas estas posibles variables independientes, nuestra búsqueda en la literatura médica en Medline, EMBASE, y la biblioteca Cochrane a junio 2018, se ha realizado para conocer si los ENC tienen un papel como factor de riesgo o como causa directa de cualquiera de las formas conocidas de enfermedad vascular cerebral, sea su manifestación clínica isquémica o hemorrágica.

Tras obtener una lista de 195 artículos posibles, se descartaron aquellos cuyo título y/o su abstract claramente dejaron ver que no son apropiados para los objetivos de la presente revisión. Al final, sólo siete artículos originales han resultado ser relevantes de nuestro

objetivo de estudio. Ninguno de estos trabajos de investigación se trata de ensayo clínico aleatorizado. A continuación, se realizará una breve reseña de los estudios y sus hallazgos principales.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES ANALÍTICOS:

En un estudio² basado en la población, con diseño de cohortes, para el estudio de la incidencia de enfermedad vascular cerebral y sus factores de riesgo, Gardener H. y colaboradores estudiaron 2,564 participantes del Northern Manhattan Study, dos terceras partes de los cuales eran mujeres, con el propósito de conocer si el consumo de refrescos se asocia a eventos vasculares combinados (infarto del miocardio, enfermedades vasculares cerebrales y muerte vascular). Evaluaron en ellos el consumo de refrescos tanto aquellos con reemplazo total o parcial de azúcar, como los azucarados. Graduaron el consumo como nulo, consumo leve (1 /mes a 6 semanas) y consumo diario (1 o más refrescos por día). El seguimiento fue de diez años a lo largo de los cuales se presentaron 591 eventos vasculares incidentes. Al compararse con aquellos sujetos que no consumieron refrescos, el consumo diario de refrescos “de dieta” se asoció a un incremento del 43% en el riesgo de presentar eventos vasculares (HR 1.43 IC 1.09 – 1.94) habiendo ajustado para múltiples otros factores de riesgo vascular conocidos. Por otro lado, el consumo leve de refrescos de dieta y el consumo de refrescos azucarados no se asoció con un incremento del riesgo de enfermedades vasculares incidentes.

En otro estudio³ que utilizó cohortes prospectivas (Nurses Health Study, y el Health Professionals Follow-up Study), Bernstein AM. y colaboradores estudiaron la asociación entre el consumo de refrescos y el riesgo incidente de enfermedad vascular cerebral. Durante el seguimiento, se presentaron 1,416 ictus cerebrovasculares en varones (841,770 personas-año) y 2,938 ictus en mujeres (2,188,230 personas-año). El incremento en el Riesgo Relativo (RR) de ictus cerebrovascular global fue de 16% (RR 1.16 IC 1.00 – 1.34) para quienes consumieron refrescos endulzados con azúcar (comparado

con no consumo). Para los refrescos bajos en calorías el incremento del RR fue también de un 16% (comparado con no consumo) (RR 1.16 IC 1.00 – 1.28). Es decir, que tanto para refrescos azucarados como bajos en calorías existió un incremento significativo en el riesgo de nuevos ictus cerebrovasculares. Es particularmente importante mencionar que el incremento de riesgo en mujeres fue mayor que el que presentaron los varones. En mujeres, las bebidas azucaradas se asociaron a un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de infarto cerebral del 19% (RR 1.19 IC 1.09 - 1.39). Mientras que las bebidas endulzadas con edulcorantes artificiales o no calóricos tuvieron una asociación positiva con el riesgo de hemorragia intracerebral con un incremento del RR del 31% (RR 1.31 IC 1.15 – 1.51) y de hemorragia subaracnoidea de 37% (RR 1.37 IC 1.13 – 1.65).

Por otro lado, Vyas y colaboradores⁴ con diseño de cohorte retrospectivo estudiaron mujeres postmenopáusicas sin antecedente de enfermedades cardiovasculares, en el Women’s Health Initiative Observational Study, para evaluar la relación entre el consumo de bebidas de dieta y eventos cardiovasculares incidentes, que incluyeron enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, revascularización coronaria, infarto cerebral, enfermedad arterial periférica y muerte de causa cardiovascular. Con un seguimiento promedio de poco más de ocho años, se estudiaron 59,614 mujeres con edad promedio de 62.8 años. Después de controlar al tomar en cuenta otros factores de riesgo vascular, el consumo de dos o más bebidas de dieta por día, se asociaron a un incremento del riesgo de presentar eventos vasculares del 30 % (HR 1.3 IC 1.1-1.5), así como también un aumento del 50% en la mortalidad de causa cardiovascular (HR 1.5 IC 1.03-2.3), mientras que el incremento del riesgo para la mortalidad de todas las causas fue de 30% (HR 1.3 IC 1.04-1.5). Todos los riesgos relativos citados, se calcularon al usar como referencia al grupo de mujeres con consumo de 0-3 bebidas de dieta por mes. Así pues, el análisis de esta cohorte demostró una asociación entre el consumo de dos o más bebidas de dieta por día, y nuevos eventos vasculares, así como también un incremento en el riesgo de mortalidad cardiovascular y global.

En un estudio de cohorte basado en la comunidad, prospectivo, publicado en mayo 2017 (Framingham Heart Study Offspring Cohort), Pase y colaboradores⁵ examinaron la asociación entre el consumo de bebidas azucaradas, así como de bebidas con edulcorantes artificiales y el riesgo de enfermedad cerebrovascular y demencia incidentes. Tras seguir por diez años a 2,888 participantes mayores de 45 años en búsqueda de ictus cerebrovasculares incidentes y a 1,484 participantes mayores de 60 años para detectar casos nuevos de demencia, se documentaron 97 casos de Enfermedad Vasculare Cerebral (82 casos fueron isquémicos) y 81 casos de demencia (63 de los cuales eran compatibles con Enfermedad de Alzheimer). Al hacer los ajustes estadísticos para otros factores de riesgo conocidos para enfermedad cerebrovascular y para demencia, se encontró que el consumo más elevado y el consumo reciente de bebidas endulzadas con edulcorantes artificiales o no calóricos, se asoció a un incremento en el riesgo de infarto cerebral, así como en los riesgos para demencia en general y para demencia por Enfermedad de Alzheimer en lo particular.

Al usar un consumo acumulativo diario de cero bebidas bajas en calorías por semana como referencia, el riesgo relativo de presentar un infarto cerebral, se incrementó casi 3 veces (HR 2.96 IC 1.26-6.97) y el de demencia por Enfermedad de Alzheimer en 2.89 veces (HR 2.89 IC 1.18-7.07) para quienes consumieron bebidas con edulcorantes No calóricos. En contraste, no hubo un incremento en el riesgo de estos padecimientos en relación con el consumo de bebidas endulzadas con azúcar. Es decir, que sólo las bebidas endulzadas con ENC o edulcorantes artificiales se asociaron positivamente con la presentación de casos nuevos de infarto cerebral, demencia por Enfermedad de Alzheimer.

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

Recientemente, Azad y colaboradores⁶ han sintetizado la evidencia existente en la literatura médica hasta enero 2016, referente a estudios prospectivos que han analizado la posible asociación entre el consumo habitual de edulcorantes no calóricos y la incidencia de desenlaces cardio-

metabólicos a largo plazo. El desenlace primario estudiado por estos autores fue el Índice de Masa Corporal y el resto de los desenlaces metabólicos y vasculares se estudiaron como resultados secundarios. Es necesario comentar aquí que los siete estudios aleatorizados incluidos en este análisis no demostraron ningún efecto significativo de los edulcorantes no nutritivos (no calóricos) sobre el Índice de Masa Corporal (IMC), y que en el caso de los estudios prospectivos de cohorte (que en total han sido 30), el consumo de ENC se asoció a un discreto incremento en el Índice de Masa Corporal, e incremento en la incidencia de: obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, y eventos cardiovasculares.^{7,8,9,10,11,12,13}

En concreto, referente al desenlace Enfermedad Vasculare Cerebral, los autores de esta revisión sistemática encontraron dos estudios de cohorte que sumaron 128,176 pacientes en total, en quienes al contrastar el cuartil de consumo más alto de ENC versus el cuartil de consumo más bajo, existió un incremento en el riesgo relativo de 14% (RR 1.14 IC 1.04-1.26, con Heterogeneidad I² 0%).

OPINIÓN TÉCNICA

Alcances, limitaciones y conclusiones de la revisión de la literatura médica

En resumen, la mejor evidencia disponible a la fecha procede de estudios observacionales de cohorte. La fortaleza de este diseño consiste en la posibilidad de establecer una asociación entre un factor de riesgo y casos nuevos (o incidentes) de una patología. Es decir, la asociación temporal sucede en el sentido correcto para permitir inferencias del tipo causa (el factor de riesgo putativo sucede primero) y efecto (el desenlace es incidente y, por ende, sucede necesariamente después). En los trabajos arriba comentados incluidos en nuestra revisión, se nos ha informado de un incremento en el riesgo de enfermedades vasculares cerebrales asociadas al consumo de edulcorantes no calóricos, principalmente los contenidos en refrescos conocidos como “de dieta” y “bajos en calorías”. El hallazgo mencionado es consistente entre estudios, y existe una relación de dosis respuesta entre la

exposición y el desenlace estudiado en cada una de las investigaciones. Sin embargo, la estimación del tamaño del efecto reportado ha variado entre los estudios, siendo la más conservadora un incremento en el riesgo relativo de enfermedad vascular cerebral incidente de un 14%, y la más ominosa aquella en la que dicho incremento fue de casi un 200%.

Los estudios de cohorte están también sujetos a posibles sesgos. El más relevante para esta discusión puntual, es el sesgo por Causalidad Reversa. Es decir, es posible que sujetos con mayor carga de enfermedad y de factores de riesgo vascular sean más proclives a consumir bebidas endulzadas con ENC, y con ello condicionar una asociación espuria entre el consumo de ENC y un exceso en el riesgo de enfermedades vasculares cerebrales. En otras palabras, es posible que el riesgo de presentar enfermedad vascular cerebral se encuentre ya presente en el momento que el sujeto inicie el consumo de bebidas endulzadas con ENC. Así, el uso de bebidas con ENC sería un marcador de sujetos con alto riesgo, y no un factor de riesgo en sí mismo. Por otra parte, es factible argumentar en contra de la presencia de sesgo por Causalidad Reversa, que los autores de los estudios de cohorte han hecho ajustes estadísticos apropiados, considerando la presencia de múltiples variables que se conocen ya como factores de riesgo vascular (vr. gr. índice de masa corporal, obesidad, presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, etcétera). Sin embargo, aun llevando a cabo un adecuado ajuste de multi-variables, es imposible descartar la existencia de factores de confusión desconocidos que pudieran haberse presentado con magnitud y proporción diferente en los sujetos expuestos y no expuestos a los ENC. Por supuesto, sólo por medio de los ensayos clínicos aleatorizados podrían subsanarse las debilidades inherentes al diseño propio de los estudios de cohorte.¹⁴

Al aceptar las limitaciones propias de los estudios prospectivos de cohorte, cuyo nivel de aporte a la evidencia científica es sólo inferior a los estudios aleatorizados, se concluye tras revisar la literatura publicada a la fecha, que existe una asociación estadísticamente significativa y probablemente clínicamente importante entre

el consumo de bebidas endulzadas con ENC y un mayor riesgo de enfermedades vasculares cerebrales. Por ahora, basados en la evidencia existente —de moderada calidad— ya comentada, y mientras no surja evidencia científica en sentido contrario a la misma, recomendamos con carácter de recomendación débil o condicionada, a la población adulta abstenerse del consumo de bebidas que contengan ENC.

Todo lo anterior debe proyectar en definir a futuro la inocuidad de los ENC en relación con enfermedad vascular cerebral. Conocer mecanismos biológicos de posible toxicidad resultaría particularmente útil. Dentro de las hipótesis por investigar está la posible elevación de niveles de fenilalanina y ácido aspártico en cerebro, ya que estos compuestos podrían inhibir la síntesis y liberación de neurotransmisores dopamina, nore-pinefrina y serotonina. Por otro lado, el aspartame podría actuar como estresor; elevando cortisol plasmático y causar exceso de radicales libres; Estos niveles de cortisol y radicales libres podrían incrementar la vulnerabilidad del estrés oxidativo y por ende afectar la salud cerebral.¹⁵

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. Acuerdo por el que se determinan los aditivos y coadyuvantes en alimentos, bebidas y suplementos alimenticios, su uso y disposiciones sanitarias. Diario Oficial de la Federación. 16 de julio de 2012.
2. Gardener H, Rundek T, Markert M, Wright CB, Elkind MS, Sacco RL. Diet soft drink consumption is associated with an increased risk of vascular events in the Northern Manhattan Study. *J Gen Intern Med.* 2012; 27:1120–6.
3. Bernstein AM, de Koning L, Flint AJ, Rexrode KM, Willett WC. Soda consumption and the risk of stroke in men and women. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:1190–9.
4. Vyas A, Rubenstein L, Robinson J, Seguin RA, Vitolins MZ, Kazlauskaitė R, Shikany JM, Johnson KC, Snetselaar L, Wallace R. Diet Drink Consumption and the Risk of Cardiovascular Events: A Report from the Women’s Health Initiative. *J Gen Intern Med* 2014; 30(4):462–8
5. Pase MP, Himali JJ, Beiser AS, Aparicio HJ, Satizabal CL, Vasani RS, Seshadri S, Jacques PF. Sugar- and Artificially Sweetened Beverages and the Risks of Incident Stroke and Dementia A Prospective Cohort Study *Stroke.* 2017; 48: 00-00.doi:10.1161
6. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, Mann A, Jeyaraman MM, Reid AE, Fiander M, MacKay DS, McGavock J, Wicklow B, Zarychanski R. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ* 2017; July 17; 189:929-39
7. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Gómez Díaz RA, Vilchis VD, Almeda-Valdes P. Effects of the Non-Nutritive Sweeteners on Glucose Metabolism and Appetite Regulating Hormones: Systematic Review of Observational Prospective Studies and Clinical Trials. *PLoS ONE* 2016;11(8): e0161264. doi: 10.1371/journal.
8. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(4):1037–1042. doi:10.3945/ajcn.2008.27140.
9. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation.* 2007;116(5):480–488. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.689935.
10. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després J-P, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation.* 2010;121(11):1356–1364. doi:10.1161/ CIRCULATIONAHA.109.876185.
11. Qi Q, Chu AY, Kang JH, et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med.* 2012;367(15):1387–1396. doi:10.1056/NEJMoa1203039.
12. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA.* 2004;292(8):927–934. doi:10.1001/jama.292.8.927
13. Anur V.; et al. Diet Drink Consumption and the Risk of Cardiovascular Events: A Report from the Women’s Health Initiative. *J Gen Intern Med.* 2014; 30(4):462–8
14. Wersching H, Gardener H, Sacco RL. Sugar- and artificially-sweetened beverages in relation to stroke and dementia - Are soft drinks hard on the brain? *Stroke.* 2017 May; 48(5): 1129–1131.
15. Dong XH, Sun X, Jiang GJ, Chen AF, Xie HH. Dietary Intake of Sugar Substitutes Aggravates Cerebral Ischemic Injury and Impairs Endothelial Progenitor Cells in Mice. *Stroke.* 2015; 46:1714-1718

EDULCORANTES NO CALÓRICOS Y TRASTORNOS DEL NEURODESAROLLO

Leticia Munive Baez,¹ Juan Calixto Hernandez Aguilar,² José Eduardo San Esteban Sosa,³ Miguel Osorno Guerra, Minerva López Ruiz, Claudia Elisa Alfaro Tapia, Jorge Villareal Careaga, Luis Davila Maldonado, Guillermo Albert Meza, Alba Espino Ojeda, María Teresa Reyes Alvarez, José Gustavo Vega Gama, Manuel Porras Betancourt, Zaira Medina López, Ildefonso Rodríguez Leyva

¹ Médico Adscrito al Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría.

² Jefe de Servicio de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

³ Centro Neurológico del Centro Médico ABC.

RESUMEN

El uso de Edulcorantes No Calóricos (ENC), en la actualidad es extenso, ya que han sido integrados en la preparación de diversos productos alimenticios y farmacológicos. La seguridad de su ingesta y su relación con alteraciones en la memoria, atención, coordinación espacial y motora, u otros problemas del neurodesarrollo ha generado controversia, debido a lo reportado en estudios en animales y en humanos. El objetivo de éste artículo fue realizar una revisión cualitativa de la literatura sobre las alteraciones del neurodesarrollo asociadas a la ingesta de ENC. **Conclusiones:** No hay evidencia de que los ENC generen alteraciones en el neurodesarrollo en humanos, pero tampoco existen estudios metodológicamente bien diseñados, que demuestren la seguridad de su ingesta.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas el uso de Edulcorantes No Calóricos (ENC) ha sido introducido a decenas de alimentos de uso cotidiano, con el objetivo de disminuir la ingesta calórica en la dieta, la posibilidad de los efectos secundarios en el neurodesarrollo ha generado interés en los últimos años. Las investigaciones sobre la seguridad del empleo de los edulcorantes no calóricos sobre el Sistema Nervioso Central ha sido explorada en forma experimental en animales, en los que han recibido dosis elevadas de éstos compuestos, evaluando los cambios conductuales, de motricidad, espaciales y bioquímicos, identificando diferencias en los hallazgos reportados en algunos estudios realizados en humanos

REVISIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Debido a la controversia en la información generada y dado la relevancia del uso de éstos productos se realiza una revisión cualitativa de la literatura, estableciendo como metodología de búsqueda el uso de las fuentes PubMed, Scielo, EMBASE, LILACS, Cochrane. Se incluyó en los criterios de selección seres humanos de cualquier edad, alteraciones en el neurodesarrollo (alteraciones cognitivas, de conducta, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastornos de lenguaje, trastornos auditivos, alteración en la coordinación motora, autismo), efectos secundarios asociados con el empleo de edulcorantes no calóricos, con palabras clave: edulcorantes, aspartame, sucralosa, incluyendo todo tipo de estudios, dado la escasa información,

Correspondencia draleticiamunive@prodigy.net.mx

considerando los idiomas inglés y español. En forma complementaria se revisaron también las publicaciones realizadas en animales.

Las investigaciones sobre la seguridad y los potenciales síntomas neurológicos han sido controvertidos, relacionando el efecto de los edulcorantes no calóricos sobre los receptores de neurotransmisores, la inhibición en la producción de neurotransmisores, la elevación de cortisol y la producción de radicales libres. Se ha mencionado que el aspartame solo o en combinación con glutamato, pudiera generar retraso mental y alteración en la regulación del sistema neuroendócrino, sin embargo, al tratar de comprobar este efecto los resultados no han sido concluyentes.¹⁻⁹

El aspartame, es el ENC que cuenta con mayor información sobre la seguridad de su uso, siendo aún insuficiente para los efectos secundarios en el Sistema Nervioso Central adquiriendo gran interés el efecto de sus metabolitos: fenilalanina (50%), ácido aspártico (40%) que cruzan la barrera hematoencefálica y metanol (10%).^{5,6}

Los niveles normales de fenilalanina son de 6 a 12 $\mu\text{mol/dL}$, considerando niveles tóxicos para embarazadas 50 $\mu\text{mol/dL}$ y de 100 $\mu\text{mol/dL}$ para niños y adultos. La ingesta de 34 mg/kg eleva los niveles de fenilalanina de 6 a 11 estando dentro de lo normal, ingestas de 200 mg/kg de aspartame eleva los niveles de fenilalanina a 50 $\mu\text{mol/dL}$.¹

Existe la preocupación de que el aspartame, solo o en combinación con glutamato, cause alteraciones cerebrales, no demostrándose aumentos significativos en los niveles de aspartame cuando éste está asociado a glutamato, una dosis de 200 mg/kg de aspartame más glutamato eleva los niveles de aspartame de 2.7 a 7 $\mu\text{mol/dL}$.¹

La FDA después de revisar estudios en lactantes, niños, adolescentes y adultos normales, diabéticos, mujeres lactantes y con obesidad e individuos sensibles al glutamato no encontraron evidencias de que el aspartame solo o en combinación con glutamato contribuyera a daño cerebral o retraso mental.¹

Las manifestaciones del neurodesarrollo que han generado interés en el uso de ENC son: memoria a corto y largo plazo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento.¹⁰

Lindseth y colaboradores evaluaron las funciones cognitivas en estudiantes universitarios sanos de posterior al empleo de aspartame durante ocho días a dosis de 25 mg/kg/día, comparando con un grupo de las mismas características a dosis baja 10 mg/kg/día, identificando menor orientación espacial en el grupo de 25 mg/kg/día.⁵

Mathew evaluó la atención de 36 estudiantes inmediatamente posterior al consumo de 250 ml de una bebida energética, sin azúcares añadidos (con aspartame), repitiendo evaluación los días 1 al 10, no identificando diferencias significativas en los períodos de atención.¹¹

Wessnes comparó los efectos cognitivos y estado de ánimo de una bebida energética con azúcar, de una bebida energética con ENC disponibles comercialmente en presentación de 250 mL junto con un placebo de 250 mL.

Veinticuatro jóvenes, voluntarios sanos, fueron incluidos en forma aleatoria en éste estudio cruzado doble ciego controlado con placebo de tres vías. La función cognitiva se calificó mediante nueve pruebas que evaluaron la atención, memoria de trabajo y memoria episódica. En cada día de evaluación, los voluntarios recibieron un desayuno estandarizado seguido por el consumo de la bebida en estudio, aplicando las pruebas cognitivas y escalas de estado de ánimo, a los 30, 60 y 90 minutos respectivamente, posterior de la ingesta de la bebida en estudio, identificando mejoría en la velocidad de respuesta, en la memoria de trabajo y en la memoria episódica de reconocimiento en el grupo que consumió la bebida energética libre de azúcar con edulcorante no calórico en comparación al grupo que consumió bebida energética con azúcar y al grupo control.¹²

Konen evaluó 90 estudiantes universitarios, divididos en dos grupos, uno compuesto por alumnos que tenían uso crónico de aspartame y otro grupo formado por alumnos que no lo consumían, evaluando habilidades cognitivas al inicio y 6 meses después, reportando alteración en la memoria a largo plazo.¹³

Shaywitz evaluó la seguridad y el efecto del aspartame a dosis elevadas (10 veces mayor al consumo habitual), en el comportamiento y función cognitiva en niños con trastorno por déficit de atención; realizó un estudio cruzado

aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de niños con diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (DSM 3^a edición), administrando una dosis única matutina de aspartame de 34 mg/kg o placebo durante períodos de dos semanas alternas. Se aplicaron pruebas de conducta y cognitivas incluyendo: Matching Familiar Figures Test (MFFT), Children's Checking Task (CCT), the Airplane Test, the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), the Subjects Treatment Emergent Symptom Scale (STESS), the Multigrade Inventory for Teachers (MIT) y Conners Behavior Rating Scale; se les realizaron biometría hemática, pruebas de función hepática, así como análisis de metabolito del aminoácido, metanol, formiato, serotonina y monoaminooxidasa, y se recolectó orina para medición de la excreción de metabolitos de catecolamina y monoamino, reportando que no hubo diferencias clínicamente significativas en las pruebas aplicadas entre el grupo que consumió aspartame y el grupo placebo, tampoco observó diferencias para ninguna de las medidas bioquímicas, excepto el aumento esperado en los niveles de fenilalanina en plasma y de la tirosina después de la ingestión de aspartame.¹⁴

En 1984, Wolraich intentó evaluar los efectos de la sacarosa en la conducta de niños hiperactivos, al comparar un grupo de 16 niños que consumieron una dieta con alto contenido en sacarosa con un grupo de 16 niños en los que se sustituyó el equivalente de sacarosa por aspartame, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, aceptando la posibilidad de sesgos metodológicos.¹⁵

Kruesi en 1987, realizó un estudio doble ciego, con grupos cruzados, reportando que el uso de aspartame, sacarina, sacarosa y glucosa no produjeron un efecto significativo sobre el comportamiento.¹⁶

En 1989 Roshon diseñó un estudio en donde evaluó 12 niños en edad preescolar; en días de experimentación separados, los sujetos se analizaron individualmente con una bebida con sacarosa de (2 g/kg de peso corporal) o una bebida de placebo endulzada con aspartame, no encontrando diferencias significativas en su motricidad, orientación espacial ni aprendizaje.¹⁷

Wender evaluó la conducta de 17 niños con

TDAH que ingirieron azúcar contra nueve sujetos control en los que se suplió el azúcar por sacarina y aspartame, no encontrando diferencias significativas entre el grupo de azúcar y el grupo control, identificando solamente incremento de la inatención en el grupo de niños que consumieron azúcar, no observando cambios en ésta variable, en el grupo que utilizó sacarina o aspartame.¹⁸

Para 1994, Wolraich realizó un ensayo controlado doble ciego con dos grupos de niños: 25 niños preescolares (3 a 5 años de edad), y 23 niños escolares (6 a 10 años) descritos por los padres como sensibles al azúcar. Los niños y sus familias siguieron una dieta diferente para cada uno, durante tres períodos consecutivos con duración de tres semanas. Una dieta era alta en sacarosa y sin edulcorantes no calóricos, otra dieta era baja en sacarosa y contenía aspartame como edulcorante, y la tercera era baja en sacarosa y contenía sacarina como edulcorante, todas las dietas estaban libres de otros aditivos, colorantes artificiales y conservadores. Evaluó el comportamiento y rendimiento cognitivo de los niños semanalmente, no encontrando diferencias significativas entre las tres dietas en las 39 variables conductuales y cognitivas en el grupo de escolares, mientras que en el grupo de preescolares sólo se observaron diferencias en el ítem de mano dominante y no dominante al comparar el grupo de dieta alta en sacarosa contra los grupos de aspartame y sacarina, sin encontrar diferencias en el resto de las pruebas ($P < 0.008$).¹⁹

Hoover y Milich, ante la premisa de que los efectos negativos del azúcar sobre el comportamiento de los niños reportado por sus padres, puede ser debido más a la percepción de los mismos padres, diseñó un estudio en el que incluyó niños de 5 a 7 años de edad, referidos por sus madres como "conductualmente sensibles al azúcar", los niños y sus madres, fueron asignados al azar a un grupo experimental y un grupo control. A las madres del grupo experimental se les dijo que sus hijos recibieron una dosis alta de azúcar, mientras que a las madres del grupo control se les informó que sus hijos recibieron un placebo, en realidad todos los niños recibieron aspartame como placebo. Madres e hijos fueron grabados mientras interactuaban juntos, cada madre fue interrogada sobre la interacción. Las

madres del grupo experimental observaron a sus hijos significativamente más hiperactivos, las grabaciones revelaron que las madres del grupo experimental ejercitaron más control por mantener la proximidad física, más tendencia a criticar, a mirar y a hablar con sus hijos en comparación con las madres del control, conductualmente las madres del grupo control fueron más rígidas,

Los resultados del presente estudio indican que la percepción de la conducta de los niños por parte de las madres estuvo influenciada por el prejuicio de pensar que sus hijos habían ingerido azúcar; ambos grupos recibieron como placebo aspartame a mismas dosis, sin que su ingesta estuviese relacionado a los resultados descritos.²⁰

No se identificó literatura que relacionara a los edulcorantes no calóricos en la fisiopatología del espectro autista, ni en el empeoramiento de sus manifestaciones.

Existen modelos experimentales en animales (ratas) en las que se han administrado aspartame a dosis altas (250 mg/kg/peso, 500 mg/kg/peso) o por períodos prolongados (90 días, 3 meses, 4 meses, 6 meses), reportando alteraciones en la coordinación, en la conducta y posibles efectos en la memoria, sin embargo, las dosis utilizadas no son transpolables a seres humanos.²¹⁻²⁶

La información del efecto de los ENC a nivel auditivo son aún más escasos, Ozturan y colaboradores realizaron un modelo experimental para evaluar el efecto ototóxico por aspartame, reportando deterioro en las emisiones otoacústicas al tercer mes en un grupo de ratas en las que se administró diario aspartame a dosis de 100 mg/kg/día, al segundo mes en un grupo de ratas que recibió una dosis de aspartame a 500 mg/kg/día y en el primer mes en las ratas que recibieron una dosis de 1000 mg/kg/día de aspartame.²⁷

OPINIÓN TÉCNICA

Al revisar la literatura disponible no se encontró evidencia científica en la que se demuestre que el aspartame u otros edulcorantes no calóricos, tengan algún efecto sobre la atención, coordinación espacial, memoria, funciones ejecutivas o conducta. Si bien el aspartame aumenta los niveles de fenilalanina, la evidencia

con la que se cuenta al día de hoy, ha demostrado que no sobrepasa los niveles tóxicos para el ser humano; tampoco se ha demostrado que el aspartame solo o en combinación con dietas ricas en carbohidratos o en combinación con otros edulcorantes no calóricos, alteren la actividad de neurotransmisores relacionados al neurodesarrollo, considerando sólo hasta el día de hoy, evitar el uso de aspartame en fenilcetonúricos.

Son escasos los estudios en la literatura en los que se evaluó el efecto de los ENC sobre la atención, memoria, coordinación motora, coordinación espacial o en la conducta, algunos realizados en grupos pequeños de pacientes o con tiempo de exposición corto a los ENC, siendo poco representativos; otros estudios presentan sesgos metodológicos, por lo que sus resultados tampoco generan evidencia suficiente de que los ENC influyan positiva o negativamente en el neurodesarrollo.

Los estudios experimentales realizados en animales, desafortunadamente no son extrapolables en humanos, considerando las dosis de exposición a ENC y las diferencias farmacocinéticas.

En conclusión, no hay evidencia de que el aspartame u otro edulcorante no calórico generen alteraciones en el neurodesarrollo, siendo aprobados su uso por la FDA, sin embargo, se requiere la realización de estudios metodológicamente bien estructurados que demuestren que la exposición a los edulcorantes no calóricos, no producen alguna alteración en cualquier etapa del neurodesarrollo en población sana, investigando además si existe o no algún perfil clínico de población susceptible para desarrollar algún evento adverso en el neurodesarrollo ante la exposición a éstos productos, los cuales son de empleo cotidiano en la alimentación diaria.

REFERENCIAS

1. Magnuson B, Burdock G, Doull J, Kroes R, Marsh G, Pariza M, et al. Aspartame: a safety evaluation based on current use levels, regulations, and toxicological and epidemiological studies. *Crit Rev Toxicol.* 2007;37(8):629–727.
2. Choudhary A, Lee Y. Neurophysiological symptoms and aspartame: What is the connection? *Nutr Neurosci.* 2018;21(5):306–16.
3. Renwick A, Nordmann H. First European conference on aspartame: putting safety and benefits into perspective. Synopsis of presentations and conclusions. *Food Chem Toxicol.* 2007;45(7):1308–13.
4. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Artificial sweeteners: no calories...sweet! *FDA Consum Mag.* 2006;40(4):27–8.
5. Lindseth GN, Coolahan SE, Petros T V, Lindseth PD. Neurobehavioral Effects of Aspartame Consumption HHS Public Access. *Res Nurs Heal.* 2014;37(3):185–93.
6. Rycerz K, Jaworska-Adamu J. Effects of aspartame metabolites on astrocytes and neurons. *Folia Neuropathol.* 2013;51(1):10–7.
7. Humphries P, Pretorius E, Naudé H. Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. *Eur J Clin Nutr.* el 8 de abril de 2008;62(4):451–62.
8. Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial sweeteners - a review. *J Food Sci Technol.* 2014;51(4):611–21.
9. Abbott N, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(1):41–53.
10. Millan M, Agid Y, Brüne M, Bullmore E, Carter C, Clayton N, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(2):141–68.
11. Gendle M, Smucker D, Stafstrom J, Helterbran M, Glazer K. Attention and Reaction Time in University Students Following the Consumption of Red Bull®. *Open Nutr J.* 2009;3:8–10.
12. Wesnes K, Brooker H, Watson A, Bal W, Okello E. Effects of the Red Bull energy drink on cognitive function and mood in healthy young volunteers. *J Psychopharmacol.* 2017;31(2):211–21.
13. Konen J, Sia T, Czuchry M, Stuntz P, Bahr G, Barth T, et al. Perceived memory impairment in aspartame users. New Orleans, LA: Society for Neuroscience 30th Annual Meeting; 2000.
14. Shaywitz B, Sullivan C, Anderson G, Gillespie S, Sullivan B, Shaywitz S. Aspartame, behavior, and cognitive function in children with attention deficit disorder. *Pediatrics.* 1994;93(1):70–5.
15. Wolraich M, Milich R, Stumbo P, Schultz F. Effects of sucrose ingestion on the behavior of hyperactive boys. *J Pediatr.* 1985;106(4):675–82.
16. Kruesi M, Rapoport J, Cummings E, Berg C, Ismond D, Flament M, et al. Effects of sugar and aspartame on aggression and activity in children. *Am J Psychiatry.* 1987;144(11):1487–90.
17. Roshon M, Hagen R. Sugar consumption, locomotion, task orientation, and learning in preschool children. *J Abnorm Child Psychol.* 1989;17(3):349–57.
18. Wender E, Solanto M. Effects of sugar on aggressive and inattentive behavior in children with attention deficit disorder with hyperactivity and normal children. *Pediatrics.* 1991;88(5):960–6.
19. Wolraich M, Lindgren S, Stumbo P, Stegink L, Appelbaum M, Kiritsy M. Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N Engl J Med.* 1994;330(5):301–7.
20. Hoover D, Milich R. Effects of Sugar Ingestion Expectancies on Mother-Child Interactions. *J Abnorm Child Psychol.* 1994;22(4):501–15.
21. Ashok I, Sheeladevi R. Neurobehavioral changes and activation of neurodegenerative apoptosis on long-term consumption of aspartame in the rat brain. *J Nutr Intermed Metab.* 2015;2:76–85.

22. Ashok I, Sheeladevi R, Wankhar D. Effect of long-term aspartame (artificial sweetener) on anxiety, locomotor activity and emotionality behavior in Wistar Albino rats. *Biomed Prev Nutr.* 2014;4(1):39–43.
23. Collison KS, Makhoul NJ, Zaidi MZ, Saleh SM, Andres B, Inglis A, et al. Gender Dimorphism in Aspartame-Induced Impairment of Spatial Cognition and Insulin Sensitivity. Morrison C, editor. *PLoS One.* 2012;7(4):e31570.
24. Kim J-Y, Seo J, Cho K-H. Aspartame-fed zebrafish exhibit acute deaths with swimming defects and saccharin-fed zebrafish have elevation of cholesteryl ester transfer protein activity in hypercholesterolemia. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(11):2899–905.
25. Christian B, McConnaughey K, Bethea E, Brantley S, Coffey A, Hammond L, et al. Chronic aspartame affects T-maze performance, brain cholinergic receptors and Na⁺,K⁺-ATPase in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004;78(1):121–7.
26. Park CH, Choi SH, Piao Y, Kim S, Lee YJ, Kim HS, et al. Glutamate and aspartate impair memory retention and damage hypothalamic neurons in adult mice. *Toxicol Lett.* 2000;115(2):117–25.
27. Ozturan O, Dogan R, Tugrul S, Gedik O, Sjostrand AP, Yildirim YS. Dose and time dependent ototoxicity of aspartame in rats. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(4):421–5.

EDULCORANTES NO CALÓRICOS Y ALTERACIONES DE LA COGNICIÓN

Guillermo Albert Meza,¹ Alba Espino Ojeda,² Maria Teresa Reyes Alvarez,³ Miguel Osorno Guerra, Minerva López Ruiz, Claudia Elisa Alfaro Tapia, Jorge Villareal Careaga, Luis Davila Maldonado, Leticia Munive Baez, Juan Calixto Hernandez Aguilar, José Eduardo San Esteban Sosa, José Gustavo Vega Gama, Manuel Porras Betancourt, Zaira Medina López, Ildfonso Rodríguez Leyva

¹ Jefe del Servicio de Neurología del Hospital Español, Ciudad de México.

² Neuróloga. Centro Médico del Hospital San José, Tecnológico de Monterrey / Hospital General de Zona 33, IMSS.

³ Neuróloga. Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

INTRODUCCIÓN

Desde la primera descripción realizada por G. Marinescu y V. Babes en 1892 y después en 1906 por Alois Alzheimer, ha pasado más de un siglo y aún no se ha podido encontrar la causa, ni se ha esclarecido cuál podría ser la etiología de esta entidad nosológica de tipo degenerativo, a pesar de los billones de dólares gastados en diferentes vías de investigación en todo el mundo.

Al menos se ha separado de la expresión en desuso de “demencia senil”, término inadecuado por no ser *sine qua non*, además de no permitir la distinción entre las distintas entidades que pueden causar deterioro cognitivo ya sea degenerativo, vascular, traumático, etcétera. Bastante se ha especulado sobre cuáles pueden ser factores desencadenantes o de riesgo para padecer estas patologías. Algunas, como los integrantes del Síndrome Metabólico, ya han sido señalados, ya sea en conjunto o cada uno de ellos en lo individual (diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, obesidad).¹ El ApoE4, es un factor genético ampliamente estudiado entre los componentes de riesgo. Es precisamente en este sentido la interrogante que nos lleva a la presente revisión: ¿tienen los edulcorantes no calóricos algún riesgo para inducir deterioro cognitivo?

Otras organizaciones como la Sociedad Mexicana de Pediatría y la Sociedad Mexicana de Cardiología han publicado sus posturas en

cuanto a las distintas alteraciones atribuidas a los edulcorantes no calóricos, ahora le toca a la Academia Mexicana de Neurología realizar una revisión de la información vertida en la literatura para esclarecer y normar una opinión en las distintas patologías que pueden tener influencia en su génesis por estas sustancias.

Se conocen a los edulcorantes como aquellos aditivos que confieren un sabor dulce a los alimentos, y que no son considerados medicamentos ni alimentos (de acuerdo con el Codex Alimentarius).² En la década de los cincuenta y sesenta del siglo pasado, inicia una etapa de distribución, al popularizarse su consumo de manera importante en los 80's con la aprobación del Aspartame y Acesulfame K. A nivel internacional están autorizados diez edulcorantes, en México hasta el 2012 eran ocho: Acesulfame-K (Ace-K), Aspartame, Alitame, Ciclamato, Glucósido de Esteviol (Stevia), Neotame, Sacarina y Sucralosa. Todos ellos con diferentes rangos de efecto endulzante y cada uno con su IDA (Ingesta Diaria Admisible) correspondiente.

El “boom” en la cultura occidental por el ejercicio, especialmente del llamado “fitness”, no detuvo la ingesta mórbida de carbohidratos y de raciones abundantes y, aunado a un giro exorbitante de alimentos densamente energéticos, nos ha llevado al estado actual de obesidad mundial y diabetes con toda su comorbilidad. Esto fue la antesala para la recomendación

actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de que el aporte calórico proveniente de los azúcares en la dieta, no sea mayor al 10% del total de la energía.³ El sacrificio endulzante de la dieta en un intento por parar a la dupla Obesidad/Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ha ocasionado un aumento en el consumo de los distintos edulcorantes no calóricos, con el equivocado pensamiento de reducir el peso, sin disminuir las cantidades de alimentos. Este abuso ha generado la investigación postmercadeo desde diversos puntos vista, en un intento por dilucidar si los edulcorantes no calóricos originan algún tipo de afectación durante las diferentes etapas de la vida de los consumidores, llevándose a cabo estos estudios desde modelos básicos en animales hasta en humanos voluntarios.

Las observaciones sugieren que, por lo menos, uno de los edulcorantes (Ace-K) atraviesa la barrera hematoencefálica, lo cual puede impactar el funcionamiento cognitivo al producir efectos negativos en el tejido cerebral; y los metabolitos de otros (aspartame) pueden tener efecto en la síntesis de neurotransmisores.⁴ Yanina Y., *et al.*, mencionan la asociación del consumo de bebidas con ENC con incremento en la posibilidad de padecer obesidad, síndrome metabólico y DM2 reportada en varios estudios epidemiológicos. Se sabe que los ENC pueden alterar la respuesta aprendida para el control de la glucosa y la homeostasis energética; también interfieren en la microbiota intestinal e inducen intolerancia a la glucosa, interactuando con los receptores del gusto del tracto digestivo, jugando un papel en la absorción de glucosa y secreción de la insulina. Estos estudios y otros más, analizados a continuación, comprometen al uso indiscriminado de los ENC, por lo cual es importante esta revisión para determinar una postura imparcial, honesta y libre de conflicto de intereses en nuestras recomendaciones para su consumo.⁵

GLUCÓSIDOS DE ESTEVIOL (STEVIA)

La planta de Estevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) es conocida desde hace más de 500 años en Paraguay por sus propiedades endulzantes y por sus supuestos efectos medicinales. En estudios con ratas diabéticas, los extractos de la estevia

rebaudiana (no la planta) ejercen un posible efecto antioxidante (eliminando radicales libres y evitando la peroxidación lipídica) por su contenido de fenoles.⁶

Algunos estudios sugieren que puede revertir el déficit de memoria y aprendizaje inducido por escopolamina, así como los niveles de estrés oxidativo en el cerebro de ratones.⁷

En un estudio realizado por Chavushyan, *et al.*, se reportó preservación de las propiedades plásticas de la red de la corteza entorrinal-hipocampo-amígdala en ratas alimentadas con una dieta alta en fructosa combinada con Estevia, por inhibición de la liberación de fracciones de isoformas de Nox (NADPH oxidasa).⁸

Villarreal, *et al.*, reportaron un posible efecto neurotrópico de Estevia, ya que detectaron un alto porcentaje de apoptosis celular en el estudio histopatológico del hipocampo de los ratones evaluados, sin un efecto significativo en la memoria (en el test del laberinto), sugiriendo que el daño neuronal podría deberse a los componentes minerales como el hierro y el manganeso que contiene Estevia, los cuales, al hallarse en altas concentraciones en el cerebro, pueden provocar la activación de la vía de estrés oxidativo con formación de radicales libres y la consecuente inducción de apoptosis celular.⁹

La heterogeneidad de resultados realizados en ratones y la ausencia de evidencia de estudios en humanos sugiere la necesidad de indagar sobre sus posibles riesgos y beneficios.

ACESULFAME-K

Pocos estudios han evaluado el efecto del Acesulfame-K en la función cognitiva. En un estudio realizado en un modelo murino se encontró que Ace-K atraviesa la BHE y se acumula en el tejido cerebral. Su consumo crónico (durante 40 semanas) produjo alteraciones neurosinápticas, metabólicas, genómicas y proteómicas en el hipocampo, con deterioro en la memoria asociado a un fenómeno de alteración metabólica (inhibición de la glucólisis y disminución funcional de ATP), desregulación de proteínas encargadas de crecimiento celular, así como anomalías sinápticas en neuronas del hipocampo derivadas de la supresión en la expresión de la subunidad T1r3 (receptor del sabor dulce) a dicho nivel, manifestando una disfunción en el aprendizaje

de los ratones. Este efecto no se demostró tras la administración de sucralosa, hay que tomar en cuenta que estos estudios utilizaron dosis superiores a las autorizadas (IDA) para adultos y que no se han reproducido aún en estudios humanos.¹⁰

SACARINA

La sacarina, descubierta por los químicos Remsen y Fahlberg en la Universidad John Hopkins en 1879, ha sido uno de los primeros ENC de uso previo a la era del aspartame.

Similar a lo que se ha reportado con el aspartame, Erbas, et al., demostraron efecto deletéreo en la memoria de ratas expuestas de forma crónica a sacarina y sucralosa, por incremento en el estrés oxidativo, detectado mediante niveles elevados de malonaldehído e incremento en la reactividad de proteínas ácida fibrilar glial en áreas del hipocampo CA1-CA3, comparado con controles.¹¹

Por su parte, Baker, et al., sugieren una posible asociación entre el consumo de sacarina y el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer; esto se propuso a partir de un estudio de casos y controles que incluyó una muestra pequeña (36 pacientes pareados), cuyos resultados no son estadísticamente significativos (OR 2.25 IC= 0.55-11.23, p=0.27). En este estudio no se detallan ni la cantidad ni el tiempo de consumo de sacarina, y es posible que el sesgo de recuerdo, inherente a la aplicación de cuestionarios para obtener la información, contribuya a la imprecisión de sus resultados.¹²

ASPARTAME

El aspartame (L-aspartil-L-fenilalanina metil ester) es un ENC 200 veces más dulce que la sacarosa, que se utiliza en más de 6,000 alimentos desde 1981 cuando fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos para alimentos sólidos, y como endulzante desde 1996. La IDA es 40 mg/kg peso/día según la Organización Mundial de la Salud, y de 50 mg/kg peso/día para la FDA. Después de su absorción en el intestino, se metaboliza rápidamente en sus componentes interactuando con los sistemas colinérgico, glutamatérgico, noradrenérgico, dopaminérgico y gabaérgico.¹³

METABOLISMO DEL ASPARTAME Y NEUROQUÍMICA CEREBRAL

El aspartame, tras ser absorbido en el intestino se metaboliza inmediatamente en sus componentes ácido aspártico (40%), fenilalanina (50%) y metanol (10%). A continuación, se describen los efectos de sus metabolitos.

A) EFECTOS DIRECTOS DE ASPARTATO

El aspartato es un neurotransmisor excitatorio que tiene niveles elevados en el cerebro, como agonista de N-metil-D aspartato. Las proteínas ricas en aspartato y glutamato no tienen ningún efecto sobre los niveles de aminoácidos y por su parte, glutamato (ácido glutámico) y aspartato (ácido aspártico), como neurotransmisores, no tienen acceso directo al parénquima cerebral y por ende, deben ser sintetizados en el cerebro.

Si el aspartame se ingiere en grandes cantidades (50, 100 y 200 mg/kg), aumentan los niveles sanguíneos y cerebrales de fenilalanina y tirosina en 60 minutos sin afectar los niveles cerebrales de los aminoácidos de cadena ramificada. La dosis más alta (200 mg/kg) tiene los siguientes efectos: 1) Reducción del nivel de triptófano cerebral de manera inconsistente, 2) Mínimo efecto sobre las velocidades de formación de transmisores de monoaminas, 3) Aumento insignificante en la acumulación de dopa y 4) Ausencia de cambios en los niveles cerebrales de serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético, dopamina, ácido dihidroxifenilacético, ácido homovanílico o norepinefrina.¹⁴

B) EFECTOS DIRECTOS DE LA FENILALANINA

El triptófano, la tirosina y la fenilalanina son precursores de los neurotransmisores serotonina, dopamina y norepinefrina. La fenilalanina actúa en la regulación de neurotransmisores y el ácido aspártico como neurotransmisor excitatorio. Las altas concentraciones de fenilalanina circulante compiten con niveles normales de aminoácidos neutros de cadena larga para unirse al transportador, afectando la transmisión glutamatérgica al inhibir la actividad enzimática de tirosina hidroxilasa y de triptófano hidroxilasa disminuyendo, en consecuencia, las concentraciones de norepinefrina, dopamina y serotonina, así como sus metabolitos en el cerebro.¹⁵

Estudios previos muestran una disminución lineal en la síntesis de proteínas cerebrales *in vivo* en proporción a un aumento moderado en la concentración de fenilalanina plasmática. Ocurre una inhibición de 50% de la síntesis de proteína cerebral *in vivo* a una concentración plasmática. Ocurre una inhibición de 50% de la síntesis de proteína cerebral *in vivo* a una concentración plasmática de fenilalanina de aproximadamente 0,40 m.¹⁶ Se postula entonces que los niveles altos de fenilalanina comprometen la BHE, incrementando su permeabilidad, alterando las concentraciones cerebrales regionales de catecolaminas, que incluyen norepinefrina, epinefrina y dopamina.¹⁷ Este efecto, en los niveles de neurotransmisores monoaminérgicos fue demostrado por Abhilash, *et al.*, al administrar dosis altas de aspartame (1000 mg/kg) a un grupo de ratas por 180 días consecutivos.¹⁸

C) EFECTOS DIRECTOS DE METANOL

El metanol se convierte en formiato, que puede ser excretado o puede dar lugar a formaldehído, dicetopiperazina (un carcinógeno) y una serie de otros derivados altamente tóxicos, carcinogénicos y mutagénicos.¹⁷

D) EFECTO EN LOS NIVELES DE CORTISOL

La ingesta oral de aspartame en ratas, se ha relacionado con incremento en los niveles de cortisol,^{13,19} lo cual pudiera tener un efecto indirecto en el deterioro cognitivo, ya que el cortisol cruza la BHE y se une a receptores en el hipocampo, la amígdala y los lóbulos frontales, con influencia en la memoria y el aprendizaje.²⁰

E) EFECTOS EN EL ESTRÉS OXIDATIVO

Las especies reactivas de oxígeno/nitrógeno pueden reducir la plasticidad cerebral al debilitar la potenciación a largo plazo y la neurotransmisión sináptica. Estudios realizados en animales han mostrado un incremento en el estrés oxidativo con el consumo de aspartame.¹⁹ Abdel-Salam, *et al.*, estudiaron las funciones de memoria en ratas a quienes se les administraron dosis repetidas de aspartame (dosis altas y bajas) por dos semanas. Se reportó alteración con ambas dosis en los parámetros de estrés oxidativo; las dosis altas (5.625 mg/kg) afectaron significativamente las pruebas de rendimiento de memoria

e incrementaron los niveles cerebrales de malondialdehído (43.8%) y óxido nítrico (18.6%), y disminuyeron tanto glutatión (32.7.1%) como glucosa (25.8%); de esta manera, los autores concluyeron la existencia de una inhibición dosis dependiente de serotonina, noradrenalina y dopamina. Estos hallazgos teóricamente sugieren que la administración repetida de aspartame puede ocasionar problemas de rendimiento de memoria, probablemente por aumento del estrés oxidativo y disminución de la disponibilidad de glucosa en el cerebro.²¹

En otro estudio, Abu-Taweel, *et al.*, encontraron que la ingesta por cuatro semanas de aspartato (AS) y glutamato monosódico (GMS) individual o en combinación, tuvieron efectos perturbadores significativos en las respuestas cognitivas, la retención de la memoria y las capacidades de aprendizaje de los ratones en el orden; el efecto observado fue mayor tanto con el uso combinado como para aspartato de forma individual y menor para glutamato monosódico. Asimismo, la combinación (AS + GMS) disminuyó significativamente los niveles de los neurotransmisores dopamina y serotonina, causó estrés oxidativo al aumentar los peróxidos lipídicos medidos en forma de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico y disminuyó el nivel de glutatión total (GSH); por lo que existe la necesidad de realizar más estudios al respecto.²² De forma interesante, el consumo crónico que provocó inflamación a nivel cortical e inducción de estrés oxidativo en un modelo murino, se puede atenuar con la administración de N-acetil-cisteína.²³

F) EFECTOS EN EL HIPOCAMPO

Se ha mencionado que el consumo de aspartame puede causar pérdida de neuronas del hipocampo, incremento en la densidad celular glial y déficit de memoria espacial en ratones, de modo dosis-dependiente. Onaolapo, *et al.*, encontraron incremento de neuronas reactivas a proteína ácida fibrilar glial y enolasa específica neuronal y especies reactivas de oxígeno en el giro dentado del cerebro de ratones tratados con dosis repetidas de aspartame (20 a 40 mg/kg de peso corporal) durante un mes. A dosis mayores (80 a 160 mg/kg) por arriba de la IDA, se observó disminución importante del recuento neuronal. La enzima superóxido dismutasa y el óxido nítrico

se elevaron con el aumento de las dosis de aspartame, mientras que los niveles de aspartato no mostraron diferencias significativas.²⁴

REPORTES DE EFECTOS EN ANIMALES

La fenilalanina del aspartame compite con otros aminoácidos neutros de cadena larga (LNAA) como triptófano, valina, leucina, isoleucina, metionina e histidina por el transporte a través de la BHE y en teoría aumenta la relación en suero de fenilalanina versus aminoácidos (Fen/LNAA), ocasionando incremento selectivo de las concentraciones de fenilalanina en el cerebro. Existe la hipótesis de que dicho aumento de la entrada de fenilalanina en el cerebro provoca alteraciones en la producción de neurotransmisores monoaminérgicos.⁵

Estudios diversos refieren que una dosis alta de aspartame (1000 y 500 mg/kg), por arriba de la IDA, causa dichas modificaciones en la concentración de fenilalanina, sin afectar los niveles de las monoaminas dopamina, serotonina o sus metabolitos en el cuerpo estriado, el hipocampo y el núcleo accumbens.²⁶

La administración libre de aspartame en animales durante 30 días a diferentes concentraciones (en rango de 50 a 500 mg/kg) con ingesta libre de agua (lo cual modifica la concentración en cada roedor) no se relaciona con alteraciones en la cinética de unión a neuroreceptores de aminas.²⁷

Se han realizado numerosos estudios en animales de laboratorio para evaluar si el aspartame tiene un efecto en los sistemas de neurotransmisores cerebrales, sin lograr demostrar un efecto consistente, inclusive con enormes cantidades de aspartame; algunos de estos estudios fueron patrocinados por la empresa NutraSweet.^{28,29}

Es necesario resaltar que, entre los diversos estudios, en su mayoría realizados en modelos murinos, existen diferencias en cuanto a la dosis y la ruta de administración de aspartame; algunos de ellos utilizan dosis muy superiores a la IDA.³⁰ Por otro lado, hay autores que establecen que las ratas metabolizan el aspartame en una tasa mucho mayor que los humanos, por lo que se sugiere que los roedores deben recibir dosis mayores de aspartame para hacer comparable la exposición a este ENC en estudios en humanos.³¹

1. REVISIÓN DE EVIDENCIA CIENTÍFICA EN HUMANOS

EFECTOS EN EL HIPOTÁLAMO EN HUMANOS

El estudio de Smeets, *et al.*, demostró que el aspartame no provoca la misma respuesta que el azúcar en el cerebro o el páncreas. Un estudio realizado con resonancia magnética funcional, demostró una disminución en la actividad del hipotálamo después de la ingestión de sacarosa; en cambio, no se registra respuesta alguna al consumir el aspartame. Esto sugiere que para desencadenar una reacción hipotalámica deben existir los estímulos combinados de sabor dulce y contenido de energía, como se encuentra en las bebidas calóricas endulzadas. De la misma manera ocurre en el páncreas, el aspartame no estimula la respuesta a la insulina, como lo hace el azúcar.³²

EFECTOS DEL ASPARTAME EN LA SALUD POSTMERCADERO

Poco después de la comercialización generalizada del aspartame, se reportaron efectos anecdóticos sobre la salud que algunos individuos relacionaron con su consumo. La compañía NutraSweet desarrolló un sistema de vigilancia basado en los principios de vigilancia postmercaderío de productos farmacéuticos para documentar y evaluar estos informes anecdóticos, lo cual fue compartido con la FDA y a su vez, evaluado por la CDC³³ y por Butchko en un estudio realizado en 2002 patrocinado por NutraSweet.³⁴

En 1985, el Centro para la Seguridad Alimentaria y la Nutrición Aplicada de la FDA (CFSAN) comenzó su propio proceso, el Sistema de Monitoreo de Reacciones Adversas (ARMS, por sus siglas en inglés) para monitorear los reportes de problemas en la salud anecdóticamente asociados con el consumo de alimentos, aditivos alimentarios, colorantes y suplementos de vitaminas / minerales, en el cual la mayor parte de los reportes recibidos fueron de agentes sulfitantes y aspartame. En relación a ello se encuentran varios estudios realizados en seres humanos.

ESTUDIOS EN HUMANOS

Choudhary, *et al.*, realizaron una revisión en la cual mencionan los posibles efectos negativos del aspartame en el comportamiento humano, cognición y función fisiológica debido a su alto contenido de fenilalanina.³⁶

Sin embargo, otros estudios en humanos han demostrado la ausencia de efecto sobre el rendimiento cognitivo, el estado de ánimo o el comportamiento cuando se compara la ingesta de dosis masivas de aspartame (mucho más altas de lo que se consume típicamente) con placebo.³⁷ De igual forma, el consumo de la misma cantidad de dulzor al consumir azúcar, tendría los mismos cambios Fen/LNAA, mediados por insulina. Algunos de estos estudios también evaluaron el uso crónico de aspartame sin encontrar efectos.³⁸ En un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado, que incluyó 48 adultos heterocigotos para fenilcetonuria, a quienes se les administraron cápsulas de aspartame a dosis de 15 ó 45 mg/kg/día por 12 semanas, no se documentaron diferencias significativas en el análisis electroencefalográfico, en las concentraciones de ácidos orgánicos, en la función cognitiva evaluada mediante pruebas neuropsicológicas, ni se presentaron reacciones adversas graves (éste estudio fue financiado por NutraSweet Company).³⁴

Otro ensayo clínico controlado, doble ciego, realizado en jóvenes adultos sanos en edad universitaria, determinó las diferencias en la cognición (orientación espacial y memoria de trabajo) mediante evaluaciones repetidas entre los grupos de estudio. Se incluyeron 28 participantes en total y fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de estudio, un grupo consumió dieta alta en aspartame (25 mg/kg de peso corporal/día) durante ocho días y el otro grupo consumió dieta baja en aspartame (10 mg/kg de peso corporal/día) durante ocho días, con dos semanas de lavado entre las dietas en ambos grupos. Se examinaron las diferencias dentro de los dos grupos en cuanto a dolor de cabeza, estado de ánimo y depresión, así como pruebas cognitivas para evaluar memoria de trabajo y orientación espacial. Al consumir dietas con alto contenido de aspartame, los participantes tenían un estado de ánimo más irritable, exhibieron más depresión y tenían peores resultados en

las pruebas de orientación espacial. El consumo de aspartame no influyó en la memoria de trabajo. Dado que el nivel de ingesta de este estudio está muy por debajo del nivel máximo aceptable de ingesta diaria de 40-50 mg/kg de peso corporal al día. Los autores concluyen que la investigación adicional está justificada para evaluar la seguridad del consumo de apartame y sus posibles implicaciones para la salud.³⁹

Estudios similares encontraron asociación entre la ingesta de aspartame y diversos tipos de déficit neurocognitivo, deterioro en la memoria de trabajo espacial y aprendizaje contextual, pero estos hallazgos no son consistentes en todos los estudios. Esta falta de consenso puede ser resultado de la variabilidad individual y el metabolismo del aspartame y la dosis consumida. Además, en 1983 en un modelo animal se observó que el déficit cognitivo empeoraba cuando el aspartame se consumía con los carbohidratos de la dieta, en consecuencia por la disminución —mediada por la insulina— de los aminoácidos de cadena ramificada, asociados con el consumo de carbohidratos, que puede competir con la fenilalanina y la tirosina a través de la BHE y, por lo tanto, aumentar los niveles de fenilalanina en el cerebro.⁴⁰

En una revisión sistemática Cochrane sobre estudios de intervención y observación relacionada con el efecto de una precarga de aspartame en las capacidades cognitivas en niños y adultos sanos, se demostró la falta de asociación entre el rendimiento cognitivo, medido por una serie de pruebas, y las diferentes formas de ingesta en alimentos con aspartame. Pero los autores enfatizan que la mayoría de los estudios buscaban efectos en el apetito, riesgo de desarrollar enfermedades como cáncer, diabetes, caries dental y obesidad; sin enfocar la búsqueda de la asociación con rendimiento cognitivo; y en general, no hay evidencia concluyente de los efectos benéficos y perjudiciales en esos resultados. Los efectos cognitivos se han explorado en menos estudios, por lo cual se necesita más investigación a futuro para tener evidencia.⁴¹

Es muy importante mencionar la existencia de resultados opuestos en diferentes estudios, pues aquéllos patrocinados por la industria avalan su seguridad, mientras que el 92% de los

estudios financiados de forma independiente advierten la posibilidad de efectos adversos en la salud causados por la ingesta de aspartame, o bien, sugieren continuar su vigilancia, sin embargo es importante considerar el tipo de estudio.⁴² En el contexto de deterioro cognitivo, existen afirmaciones sobre problemas en la salud asociados con el consumo de aspartame que incluyen, entre otros, la enfermedad de Alzheimer.

ESTUDIOS DE FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió en el año 2015 una guía sobre la ingesta diaria recomendada de azúcares libres, limitando a 25-50 g/día,³ con la finalidad de disminuir el riesgo cardiovascular asociado a incremento de peso, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2, basado en numerosos estudios observacionales.⁴⁴ Debido a ello, los ENC se postulan como sustitutos del azúcar contenido en bebidas y otros alimentos como una alternativa más saludable. Sin embargo, estudios observacionales analíticos de cohortes mencionados en el artículo sobre bebidas con ENC y riesgo de evento vascular cerebral,⁴⁵ sugieren la asociación entre consumo de ENC e incremento en el riesgo relativo de padecer un evento vascular.

Basado en los datos prospectivos de la Cohorte de Descendientes de Framingham (Framingham Offspring Cohort), se analizó la relación entre el consumo, tanto reciente como a largo plazo de azúcar y bebidas endulzadas con edulcorantes no calóricos, y los riesgos de desarrollar enfermedad cerebrovascular y demencia. Con base en los participantes que completaron un cuestionario de frecuencia de alimentos validado en el período de 1998 a 2001 sumado con, al menos, uno de los dos ciclos de exámenes previos (1991-1995 y/o 1995-1998), los autores encontraron que durante un seguimiento a 10 años, la ingesta alta reciente y acumulada de bebidas con ENC se asoció con mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, todas las causas de demencia y la demencia por Enfermedad de Alzheimer. Los efectos persistieron cuando el análisis se ajustó para variables como ingesta calórica total, calidad de la dieta, actividad física y tabaquismo. Sin

embargo, la asociación entre el consumo reciente e ingesta elevada acumulada de bebidas con ENC y la demencia, no eran más significativos después de realizar un ajuste para factores de riesgo vascular y diabetes.⁴⁵ En el mismo estudio, la ingesta de bebidas endulzadas con azúcar no se asoció con accidente cerebrovascular o demencia, contrario a los estudios en los que la OMS basó sus recomendaciones para reducir la ingesta de bebidas azucaradas. Este hallazgo podría atribuirse al sesgo de selección, de modo que los participantes particularmente vulnerables, es decir, los consumidores de bebidas endulzadas con azúcar a largo plazo con un riesgo cardiovascular muy alto murieron antes de realizar la evaluación final. Esto también podría explicar el perfil de riesgo más bajo de los altos consumidores de bebidas endulzadas con azúcar, en comparación con los consumidores de ENC altos cuyos datos se recopilaron en 1998-2001.

Una revisión sistemática con meta-análisis⁴⁶ realizada para determinar si el consumo rutinario de los ENC estaba asociado con desenlaces cardiometabólicos desfavorables a largo plazo (considerando peso, cambio en el índice de masa corporal, y obesidad, entre otros) incluyó siete Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) con un total de 1,003 participantes y mediana de seguimiento de seis meses, y treinta estudios de cohorte prospectiva con más de 100,000 participantes en total y mediana de seguimiento mayor a 10 años; este estudio plantea resultados controversiales, puesto que en los ECA realizados no se encontraron cambios significativos en el índice de masa corporal (diferencia media -0,37 kg/m²; intervalo de confianza [IC] del 95%: -1.10 a 0.36, I2 9%; 242 participantes); mientras la tendencia en los estudios de cohorte asoció el consumo de ENC con incremento modesto en dicho índice (correlación media 0.05; IC del 95%: 0.03 a 0.06;

I2 0%; 21 256 participantes). Sin embargo, la ingesta de ENC sí estuvo asociada con aumento en el índice de circunferencia cintura-cadera, incidencia de enfermedades como hipertensión arterial, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y eventos cardiovasculares (incluyendo enfermedad arterial coronaria y cerebrovascular). Cabe resaltar que este efecto fue observado al comparar el consumo diario o bien el quintil

o tercio elevado de consumo contra aquéllos que no ingieren bebidas con ENC. Por ello, la interpretación de la asociación entre el consumo de bebidas con ENC y los desenlaces vasculares es controversial. No hay certeza para mencionar la existencia de una causa directa o indirecta, pues la asociación podría deberse a sesgo de causalidad inversa, que no se puede descartar en estos estudios de observación.^{45,47,48} Los análisis de sensibilidad, en los que se excluyen los primeros años de seguimiento de las cohortes, ayudar a minimizar el sesgo de causalidad inversa y tales análisis no han eliminado la relación observada entre el consumo de bebidas con ENC y la diabetes mellitus tipo 2.

Finalmente, un trabajo experimental sugiere que los ENC pueden aumentar los antojos de alimentos con alto índice glucémico y alto contenido calórico, inducir intolerancia a la glucosa o alterar la compensación calórica, incrementando así la ingesta de calorías y el peso corporal⁴⁹. Estos mecanismos propuestos no han sido verificados y se requieren más estudios experimentales para su adecuada comprobación.

2. OPINIÓN TÉCNICA

Como verá nuestro lector, determinar de una manera tajante si los ENC presentan efectos negativos en nuestra salud es difícil. Señalar que los edulcorantes causan o causarán trastornos suficientes para producir alguno de los tipos de Deterioro Cognitivo Mínimo y Mayor de origen degenerativo o vascular, tendrá que ser evaluado de nuevo con más estudios a futuro.

El aspartame lentamente está llegando a los productos comunes que se usan todos los días y que no tienen ninguna indicación de uso designado para personas con un plan de alimentación para reducción de peso o con diabetes mellitus. A pesar de tener más de 30 años de aprobación por la FDA, y de su uso generalizado, sigue siendo uno de los aditivos alimentarios más controvertidos, debido a la investigación sobre sus efectos neuroconductuales, cuyo resultado varía desde la inocuidad hasta efectos adversos severos, con problemas de memoria asociados a incremento del estrés oxidativo y pérdida de neuronas colinérgicas,²⁴ cuyo efecto cognitivo empeora cuando el aspartame se consume

con los carbohidratos de la dieta. A la luz de la evidencia, hay inconsistencias en la literatura epidemiológica, donde sólo puede establecerse dudosamente la asociación; la coherencia con los hallazgos de laboratorio deberá proporcionar o desmentir información importante para determinar la causalidad.

Por un lado, obtuvimos resultados en estudios básicos donde no hay duda de los efectos negativos en el tejido neuronal, sobre todo en las regiones del hipocampo encargadas de la memoria, además de alteraciones en distintos caminos neurofisiológicos de la transmisión neural. Su relación con el incremento de la obesidad, diabetes mellitus tipo II y Síndrome Metabólico se encuentra apoyada por múltiples estudios; estos factores tienen relación directa con un incremento en el riesgo de desarrollar demencia vascular o mixta (vascular más degenerativa) y como factor gatillo en la demencia por enfermedad de Alzheimer. El hecho de que las personas presentarán estas patologías independientemente del consumo o no de los edulcorantes, es la clave de la discusión.

Respecto al consumo de bebidas endulzadas con azúcar y bebidas con edulcorantes, de alta popularidad, el cuerpo actual de la literatura no es concluyente sobre la naturaleza causal de las asociaciones entre el consumo de bebidas endulzadas con ENC y el riesgo de accidente cerebro-vascular, demencia, diabetes y el síndrome metabólico. Sin embargo, los estudios hasta ahora realizados, alientan encarecidamente una mayor discusión y más investigación sobre el tema, donde los posibles efectos causales, por mínimos que sean, tendrían efecto magno en la salud pública.

Tendrán que realizarse estudios a futuro donde se analicen grupos sin factores de riesgo (controles sanos) que consumen los edulcorantes de manera rutinaria y crónica, contra un grupo pareado semejante, pero sin consumo de edulcorantes, para determinar prospectivamente los resultados que despejarán las dudas. Por el momento nuestra recomendación es que su consumo debe ser medido en la población general.

REFERENCIAS

1. Raffaitin C, Feart C, Le Goff M, Amieva H, Helmer C, Akbaraly TN, et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders: The Three-City Study. *Neurology* [Internet]. 2011 Feb 8 [cited 2018 Oct 22];76(6):518–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288982>
2. FAO/OMS. NORMA GENERAL PARA LOS ADITIVOS ALIMENTARIOS CODEX STAN 192-1995 [Internet]. 1995. Available from: http://www.fao.org/gsfaonline/docs/CXS_192s.pdf
3. Salud OM de la. WHO calls on countries to reduce sugars intake among adults and children [Internet]. *WHO. World Health Organization*; 2016 [cited 2018 Oct 22]. Available from: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/sugar-guideline/en/>
4. Burke M V., Small DM. Physiological mechanisms by which non-nutritive sweeteners may impact body weight and metabolism. *Physiol Behav* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2018 Oct 22];152(Pt B):381–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26048305>
5. Kim M, Lee G, Lim HS, Yun SS, Hwang M, Hong J-H, et al. Safety assessment of 16 sweeteners for the Korean population using dietary intake monitoring and poundage method. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* [Internet]. 2017 Sep 2 [cited 2018 Oct 22];34(9):1500–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28699833>
6. Shivanna N, Naika M, Khanum F, Kaul VK. Antioxidant, anti-diabetic and renal protective properties of Stevia rebaudiana. *J Diabetes Complicat* [Internet]. 2013 Mar [cited 2018 Oct 22];27(2):103–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23140911>
7. Singh N, Jaggi A, Sharma D, Puri M, Tiwary A. Antiamnesic effect of stevioside in scopolamine-treated rats. *Indian J Pharmacol* [Internet]. 2010 [cited 2018 Oct 22];42(3):164. Available from: <http://www.ijp-online.com/text.asp?2010/42/3/164/66840>
8. Chavushyan VA, Simonyan K V., Simonyan RM, Isoyan AS, Simonyan GM, Babakhanyan MA, et al. Effects of stevia on synaptic plasticity and NADPH oxidase level of CNS in conditions of metabolic disorders caused by fructose. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2017 Dec 19 [cited 2018 Oct 22];17(1):540. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29258552>
9. Villareal LMA, Cruz RAM, Ples MB, Vitor RJS. Neurotropic effects of aspartame, stevia and sucralose on memory retention and on the histology of the hippocampus of the ICR mice (*Mus musculus*). *Asian Pac J Trop Biomed* [Internet]. 2016 Feb [cited 2018 Oct 22];6(2):114–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2221169115002555>
10. Cong W, Wang R, Cai H, Daimon CM, Scheibye-Knudsen M, Bohr VA, et al. Long-Term Artificial Sweetener Acesulfame Potassium Treatment Alters Neurometabolic Functions in C57BL/6J Mice. Matsunami H, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Aug 7 [cited 2018 Oct 22];8(8):e70257. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0070257>
11. Erbaş O, Erdoğan MA, Khalilnezhad A, Solmaz V, Gürkan FT, Yiğittürk G, et al. Evaluation of long-term effects of artificial sweeteners on rat brain: a biochemical, behavioral, and histological study. *J Biochem Mol Toxicol* [Internet]. 2018 Jun [cited 2018 Oct 22];32(6):e22053. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29660801>
12. Baker FM, Jordan B, Barclay L, Schoenberg BS. Risk factors for clinically diagnosed alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 1993 May [cited 2018 Oct 22];8(5):379–85. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/gps.930080503>
13. Choudhary AK, Lee YY. Neurophysiological symptoms and aspartame: What is the connection? *Nutr Neurosci* [Internet]. 2018 May 28 [cited 2018 Oct 19];21(5):306–16. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1028415X.2017.1288340>
14. Fernstrom JD, Fernstrom MH, Gillis MA. Acute effects of aspartame on large neutral amino acids and monoamines in rat brain. *Life Sci* [Internet]. 1983 Apr 4 [cited 2018 Oct 22];32(14):1651–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6835009>

15. McKean CM. The effects of high phenylalanine concentrations on serotonin and catecholamine metabolism in the human brain. *Brain Res* [Internet]. 1972 Dec 12 [cited 2018 Oct 22];47(2):469–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4642573>
16. Wall KM, Pardridge WM. Decreases in brain protein synthesis elicited by moderate increases in plasma phenylalanine. *BiocBiochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1990 May 16 [cited 2018 Oct 22];168(3):1177–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2346482>
17. Humphries P, Pretorius E, Naudé H. Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2008 Apr 8 [cited 2018 Oct 19];62(4):451–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17684524>
18. Abhilash M, Alex M, Mathews V V., Nair RH. Chronic Effect of Aspartame on Ionic Homeostasis and Monoamine Neurotransmitters in the Rat Brain. *Int J Toxicol* [Internet]. 2014 Jul 28 [cited 2018 Oct 22];33(4):332–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872471>
19. Iyyaswamy A, Rathinasamy S. Effect of chronic exposure to aspartame on oxidative stress in the brain of albino rats. *J Biosci* [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Oct 22];37(4):679–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922192>
20. Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn* [Internet]. 2007 Dec [cited 2018 Oct 22];65(3):209–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466428>
21. Abdel-Salam OME, Salem NA, El-Shamarka MES, Hussein JS, Ahmed NAS, El-Nagar MES. Studies on the effects of aspartame on memory and oxidative stress in brain of mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2012 Dec [cited 2018 Oct 22];16(15):2092–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280025>
22. Abu-Taweel GM, A. ZM, Ajarem JS, Ahmad M. Cognitive and biochemical effects of monosodium glutamate and aspartame, administered individually and in combination in male albino mice. *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2018 Oct 22];42:60–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556450>
23. Saleh AAS. Anti-neuroinflammatory and antioxidant effects of N-acetyl cysteine in long-term consumption of artificial sweetener aspartame in the rat cerebral cortex. *J Basic Appl Zool* [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 Oct 22];72:73–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2090989615000351>
24. Onaolapo AY, Onaolapo OJ, Nwoha PU. Aspartame and the hippocampus: Revealing a bi-directional, dose/time-dependent behavioural and morphological shift in mice. *Neurobiol Learn Mem* [Internet]. 2017 Mar [cited 2018 Oct 22];139:76–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049023>
25. Yokogoshi H, Roberts CH, Caballero B, Wurtman RJ. Effects of aspartame and glucose administration on brain and plasma levels of large neutral amino acids and brain 5-hydroxyindoles. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1984 Jul 1 [cited 2018 Oct 22];40(1):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6204522>
26. Perego C, De Simoni MG, Fodritto F, Raimondi L, Diomedede L, Salmona M, et al. Aspartame and the rat brain monoaminergic system. *Toxicol Lett* [Internet]. 1988 Dec [cited 2018 Oct 22];44(3):331–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2464204>
27. Reilly MA, Debler EA, Fleischer A, Lajtha A. Lack of effect of chronic aspartame ingestion on aminergic receptors in rat brain. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 1989 Dec 1 [cited 2018 Oct 22];38(23):4339–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2597204>
28. Stegink LD. The aspartame story: a model for the clinical testing of a food additive. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1987 Jul 1 [cited 2018 Oct 22];46(1):204–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3300262>

29. Burns TS, Stargel W, Tschanz C, Kotsonis FN, Hurwitz A. Aspartame and Sucrose Produce a Similar Increase in the Plasma Phenylalanine to Large Neutral Amino Acid Ratio in Healthy Subjects. *Pharmacology* [Internet]. 1991 [cited 2018 Oct 22];43(4):210–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1771173>
30. Christian B, McConnaughey K, Bethea E, Brantley S, Coffey A, Hammond L, et al. Chronic aspartame affects T-maze performance, brain cholinergic receptors and Na⁺,K⁺-ATPase in rats. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2004 May [cited 2018 Oct 22];78(1):121–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15159141>
31. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Gómez Díaz RA, Vilchis Valentín D, Almeda-Valdes P. Effects of the Non-Nutritive Sweeteners on Glucose Metabolism and Appetite Regulating Hormones: Systematic Review of Observational Prospective Studies and Clinical Trials. Holscher C, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Aug 18 [cited 2018 Oct 22];11(8):e0161264. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27537496>
32. Smeets PA, de Graaf C, Stafleu A, van Osch MJ, van der Grond J. Functional magnetic resonance imaging of human hypothalamic responses to sweet taste and calories. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2018 Oct 22];82(5):1011–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280432>
33. Bradstock MK, Serdula MK, Marks JS, Barnard RJ, Crane NT, Remington PL, et al. Evaluation of reactions to food additives: the aspartame experience. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1986 Mar 1 [cited 2018 Oct 22];43(3):464–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3953484>
34. Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, Mayhew DA, Benninger C, Blackburn GL, et al. Aspartame: review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2002 Apr [cited 2018 Oct 22];35(2 Pt 2):S1-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180494>
35. Tollefson L. Monitoring adverse reactions to food additives in the U.S. Food and Drug Administration. *Regul Toxicol Pharmacol* [Internet]. 1988 Dec [cited 2018 Oct 22];8(4):438–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3222485>
36. Choudhary AK, Pretorius E. Revisiting the safety of aspartame. *Nutr Rev* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2018 Oct 22];75(9):718–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28938797>
37. Butchko HH, Stargel WW. Aspartame: Scientific Evaluation in the Postmarketing Period. *Regul Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2001 Dec [cited 2018 Oct 22];34(3):221–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11754527>
38. Stokes AF, Belger A, Banich MT, Taylor H. Effects of acute aspartame and acute alcohol ingestion upon the cognitive performance of pilots. *Aviat Sp Env Med* [Internet]. 1991 Jul [cited 2018 Oct 22];62(7):648–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1898300>
39. Lindseth GN, Coolahan SE, Petros T V, Lindseth PD. Neurobehavioral Effects of Aspartame Consumption HHS Public Access. *Res Nurs Heal* [Internet]. 2014 [cited 2018 Oct 19];37(3):185–93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5617129/pdf/nihms905227.pdf>
40. Wurtman RJ. Neurochemical Changes Following High-Dose Aspartame with Dietary Carbohydrates. *N Engl J Med* [Internet]. 1983 Aug 18 [cited 2018 Oct 22];309(7):429–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6877300>
41. Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. *Nutr J* [Internet]. 2017 Dec 8 [cited 2018 Oct 22];16(1):55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28886707>
42. Shankar P, Ahuja S, Sriram K. Non-nutritive sweeteners: Review and update. *Nutrition* [Internet]. 2013 Nov [cited 2018 Oct 22];29(11–12):1293–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23845273>
43. Walton RG. Survey Of Aspartame Studies: Correlation Of Outcome And Funding Sources [Internet]. [cited 2018 Oct 22]. Available from: <http://www.lightenyourtoxicload.com/wp-content/uploads/2014/07/Dr-Walton-survey-of-aspartame-studies.pdf>

44. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres J-P, Willett WC, Hu FB. Sugar-Sweetened Beverages and Risk of Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2018 Oct 22];33(11):2477–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20693348>
45. Pase MP, Himali JJ, Beiser AS, Aparicio HJ, Satizabal CL, Vasan RS, et al. Sugar- and Artificially Sweetened Beverages and the Risks of Incident Stroke and Dementia. *Stroke* [Internet]. 2017 May [cited 2018 Oct 22];48(5):1139–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28428346>
46. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ* [Internet]. 2017 Jul 17 [cited 2018 Oct 22];189(28):E929–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28716847>
47. Gardener H, Rundek T, Markert M, Wright CB, Elkind MS V., Sacco RL. Diet Soft Drink Consumption is Associated with an Increased Risk of Vascular Events in the Northern Manhattan Study. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2012 Sep 27 [cited 2018 Oct 22];27(9):1120–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22282311>
48. Wersching H, Gardener H, Sacco RL. Sugar-Sweetened and Artificially Sweetened Beverages in Relation to Stroke and Dementia. *Stroke* [Internet]. 2017 May [cited 2018 Oct 22];48(5):1129–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28428347>
49. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* [Internet]. 2014 Oct 17 [cited 2018 Oct 22];514(7521):181–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25231862>

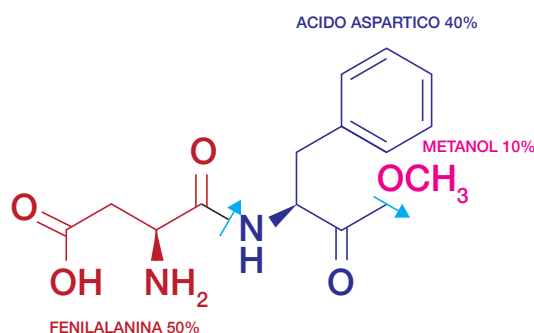
EDULCORANTES NO CALÓRICOS Y CRISIS EPILÉPTICAS

José Gustavo Vega Gama, Manuel Porras Betancourt, Miguel Osorno Guerra, Minerva López Ruiz, Claudia Elisa Alfaro Tapia, Jorge Villareal Careaga, Luis Davila Maldonado, Leticia Munive Baez, Juan Calixto Hernandez Aguilar, José Eduardo San Esteban Sosa, Guillermo Albert Meza, Alba Espino Ojeda, María Teresa Reyes Alvarez, Zaira Medina López, Ildfonso Rodríguez Leyva

INTRODUCCIÓN

Desde 1983, aproximadamente, se promovió el uso del aspartame como edulcorante no calórico, para endulzar una gran cantidad de comida procesada, la idea desde ese entonces era brindar a las personas una alternativa de la industria alimentaria, que enriqueciera el sabor y que estuviera libre de riesgos. Los análisis del producto señalaban desde entonces que la posibilidad de reacciones adversas o efectos indeseables eran poco posibles, debido a la estructura química del producto que consta solamente de la unión de dos aminoácidos que son la fenilalanina y el ácido aspártico, aminoácidos que son ricos en muchos alimentos y que por sí mismos no tienen efectos adversos salvo en enfermedades genéticas como la fenilcetonuria¹. Por otra parte, el conocimiento de su farmacocinética amplió la perspectiva, pues el compuesto se degrada en el tubo digestivo a los dos aminoácidos referidos que lo constituyen, en dicha degradación se libera una proporción muy pequeña de metanol (10%), algo que no constituye riesgos neurotóxicos debido a que la cantidad que podría llegar al cerebro es muy baja², el hecho es que la toxicidad del metanol está determinada por su metabolismo que se deriva en ácido fórmico y formaldehído, productos que desaparecen rápidamente en condiciones normales, el temor manifestado por algunos trabajos en animales experimentales no toman en cuenta este hecho³. Desde la época en que se comercializó el aspartame y se autorizó su consumo por la FDA(4) fue admitido como un auxiliar o aditivo inerte sin consecuencias farmacológicas en los seres humanos, la razón es que al ser considerado como una sustancia inerte y no ser catalogado como medicamento o sustancia farmacológicamente activa, nunca fue estudiada como tal. (Imagen 1).

ASPARTAME



EVIDENCIA CIENTÍFICA

Desde entonces se han reportado sus posibles efectos relacionados con el metanol, la fenilalanina y el ácido aspártico⁵. Sin embargo, la evidencia es controvertida, anecdótica y no se integra en humanos con estudios controlados, aleatorizados o con grupos de potencial riesgo. En la presente sección de este trabajo, que se refiere a las crisis epilépticas, nos permitimos revisar las publicaciones sobre el tema en la literatura mundial (PubMed) encontrando solo 29 publicaciones a la fecha, la mayor parte de ellas en roedores, utilizando dosis de 1000 mg a 2000 mg por kilogramo de peso de aspartame, las publicaciones referentes a humanos son de carácter anecdótico o sin relevancia estadística.

En una buena parte la motivación sobre la creación de estos edulcorantes no calóricos provino de la necesidad de promover el uso de estos productos que brindaran una alternativa al paciente diabético y a todos aquellos que tuvieran limitaciones dietéticas respecto al consumo de calorías. El aspartame desde el año de 1981 fue utilizado para consumo humano y desde entonces a la fecha unos 6000 productos utilizan

este auxiliar dietético para reducir el consumo de calorías. Como se dijo antes, se trataba de un producto “inerte”, que farmacológicamente hablando no se había estudiado con trabajos de largo plazo en poblaciones humanas para determinar sus características farmacológicas y toxicológicas. El ejemplo de las crisis epilépticas es un tema que reviste importancia debido a su potencial riesgo⁶.

El aspartame se ha relacionado con cefalea, crisis epilépticas, trastornos del estado de ánimo y déficit cognitivo⁷. En relación a las crisis epilépticas, el aspartame se ha señalado como de potencial riesgo para presentar eventos epilépticos relacionados con la fenilalanina. Se especula que tal aminoácido al ser producto de la degradación del aspartame y atravesar la barrera hematoencefálica promueve la síntesis de noradrenalina y dopamina, considerando que su incremento provoca convulsiones. En ratas genéticamente predispuestas a sufrir crisis convulsivas, no se ha podido demostrar⁸, aunque en otros modelos experimentales como las crisis inducidas por pentilentetrazol en ratones se ha podido promover la actividad convulsiva. La razón que se da es no sólo por el incremento de fenilalanina, sino también por la reducción concomitante de tirosina, aunque resulta muy difícil extrapolar este efecto al humano, pues las dosis utilizadas de aspartame, van de 1000 mg a 2000 mg por kilogramo de peso, algo que en términos proporcionales se encuentra muy por arriba de las dosis estándar de las poblaciones humanas⁹. El modelo en ratas utilizando teofilina como proconvulsivante, ha sido negativo para provocar crisis con el aspartame, aún igual que en el modelo previo en que se utilizaron dosis elevadas de aspartame de 1000 mg por kilogramo de peso¹⁰. Estudios en modelos experimentales durante dos décadas, con dosis muy elevadas de aspartame no han podido demostrar de forma fehaciente su actividad proconvulsiva, aún con dosis tan elevadas como las ya mencionadas. La polémica en el caso de la epilepsia y la generación de crisis convulsivas se centra en realidad en el desbalance de los neurotransmisores que generan la fenilalanina y el ácido aspártico, esto es la noradrenalina, la dopamina y el glutamato. La evidencia relacionada con los humanos en torno al uso del aspartame en pacientes epilépticos o

como causa de crisis convulsivas es anecdótica, y está ligada generalmente a dosis muy altas, tal es el caso de un paciente que después de haber ingerido 91 refrescos de cola con edulcorantes no calórico¹¹ tuvo crisis convulsivas, dosis que aún se encuentran por debajo de las que han recibido roedores y que estaban entre uno a dos gramos por kilogramo de peso. Por otra parte, la cantidad de fenilalanina y ácido aspártico ingeridos en la dieta normal del adulto y de los niños, está muy por arriba de lo que se ingiere vía aspartame³.

OPINIÓN TÉCNICA

En síntesis, el nivel de evidencia existente sobre las crisis epilépticas en su relación con el aspartame permanece a nivel anecdótico en poblaciones humanas, algunas se han vinculado a una alta cantidad de este edulcorante no calórico, que sería comparable a las dosis utilizadas en modelos de roedores, la especulación teórica del incremento de aminoácidos de fenilalanina y ácido aspártico es muy débil, toda vez que la dieta normal del adulto y el niño rebasan con mucho la cantidad de estos aminoácidos que se ingieren en la dieta diaria de aspartame³. Llama mucho la atención que a partir de la década de los noventa y en particular del año dos mil a la fecha hay una reducción importante de la literatura mundial relacionada a aspartame y las crisis epilépticas.

Finalmente, en relación con los otros edulcorantes no calóricos como el acesulfame K, ciclamato y sacarina, no sólo se ha descartado la inducción de crisis epilépticas sino también su efecto anticonvulsivo ligados a la proteína T1R3 del sistema de receptores gustativos, que presentan una afinidad estructural a los receptores glutamatérgicos y que se han vinculado a un efecto protector contra las crisis epilépticas¹².

REFERENCIAS

1. Guerrero V, Mora FG. Posibles riesgos para la salud debido al consumo de aspartame. *Enfoque UTE*. 2014;5(2):1.
2. Davoli E, Cappellini L, Airoidi L, Fanelli R. Serum methanol concentrations in rats and in men after a single dose of aspartame. *Food Chem Toxicol*. 1986;24(3):187–9.
3. Butchko HH, Stargel WW. Aspartame: Scientific Evaluation in the Postmarketing Period. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2001;34(3):221–33.
4. Smith RJ. Aspartame approved despite risks. *Science*. 1981;213(4511):986–7.
5. Humphries P, Pretorius E, Naudé H. Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(4):451–62.
6. Soffritti M, Belpoggi F, Manservigi M, Tibaldi E, Lauriola M, Falcioni L, et al. Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. *Am J Ind Med*. 2010;53(12):1197–206.
7. Butchko HH, Kotsonis FN. Acceptable daily intake vs actual intake: the aspartame example. *J Am Coll Nutr*. 1991;10(3):258–66.
8. Dailey JW, Lasley SM, Burger RL, Bettendorf AF, Mishra PK, Jobe PC. Amino acids, monoamines and audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats: effects of aspartame. *Epilepsy Res*. 1991;8(2):122–33.
9. Pinto JM, Maher TJ. Administration of aspartame potentiates pentylentetrazole- and fluorothyl-induced seizures in mice. *Neuropharmacology*. 1988;27(1):51–5.
10. Zhi JQ, Levy G. Aspartame and phenylalanine do not enhance theophylline-induced seizures in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1989;66(1):171–4.
11. Mortelmans LJM, Van Loo M, De Cauwer HG, Merlevede K. Seizures and hyponatremia after excessive intake of diet coke. *Eur J Emerg Med*. 2008;15(1):51.
12. Di Ianni ME, Enrique A V, Del Valle ME, Aldana B, Rosella MA, Rocha L, et al. Is there a relationship between sweet taste and seizures? Anticonvulsant and proconvulsant effects of non-nutritive sweeteners. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2015;18(4):335–45.

EDULCORANTES NO CALÓRICOS Y LA SALUD MENTAL

Zaira Medina López,¹ Ildelfonso Rodríguez Leyva,² Miguel Osorno Guerra, Minerva López Ruiz, Claudia Elisa Alfaro Tapia, Jorge Villareal Careaga, Luis Davila Maldonado, Leticia Munive Baez, Juan Calixto Hernandez Aguilar, José Eduardo San Esteban Sosa, Guillermo Albert Meza, Alba Espino Ojeda, Maria Teresa Reyes Alvarez, José Gustavo Vega Gama, Manuel Porras Betancourt

¹ Médico adscrito Neurología en el Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos” del Instituto de Salud del Estado de México

² Profesor Investigador VI de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

³ Jefe de Neurología del Hospital Central de San Luis Potosí y Facultad de Medicina.

⁴ Miembro del SNI.

INTRODUCCIÓN

La sustitución de hidratos de carbono de consumo alimenticio que no incrementen el consumo calórico, sean accesibles y tengan menor costo para el consumidor; ha llevado a la generación de una serie de “edulcorantes no calóricos” (ENC) sintéticos o naturales disponibles en el mercado alimenticio alrededor del mundo. Estos compuestos sustituyen al azúcar de mesa (fructosa más glucosa 1:1) y otros hidratos de carbono (glucosa, fructosa). Surgen debido a que, en fecha reciente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó una firme recomendación para reducir el nivel de azúcar en la dieta a menos del 10% y de forma preferencial a <5% del total del requerimiento energético¹.

Sin embargo, el uso de estos edulcorantes plantea la interrogante sobre el impacto potencial en otros aspectos de la salud respecto a la Ingestión Diaria Admisible (IDA). Se ha estimado la exposición e ingestión de los ENC en diferentes regiones del mundo, por ejemplo, en Japón se consume <1% de IDA y en América Latina existen siete estudios que han evaluado la exposición a seis ENC: acesulfame-K, aspartame, sacarina, sucralosa, estevia y ciclamato, hechos en Argentina, Chile, Panamá, Guatemala y Perú. En seis de estas publicaciones se identificaron los patrones de consumo entre individuos de diferentes estados nutricionales, si bien los tamaños de muestra fueron entre 190-1200

sujetos, en general, la conclusión es que existe una proporción >70% de consumidores habituales de ENC, durante un periodo prolongado de tiempo. Dos artículos reportaron exposición de los “máximos consumidores” a los ENC con tasas de exposición entre 33.4% y 172.7% de la IDA para ciclamato y entre 6 a 92.6% de IDA para acesulfame-K². De esta manera, podemos concluir que tenemos poca evidencia epidemiológica en nuestro país en relación a la exposición de ENC y es posible que la IDA de algunos de ellos sea diferente en otros países de Latinoamérica.

1.1 CEREBRO Y AZÚCAR: ¿ADICCIÓN?

El apetito es un fenómeno complejo de interacciones entre factores fisiológicos y psicológicos que incluyen la sensación de hambre, la ingestión energética total, el consumo de nutrientes particulares, la distribución y el tamaño de las porciones y colaciones, ansiedad y preferencias, todo ello mezclado ante la inminente influencia de factores ambientales. El poder de saciedad o la eficiencia de saciedad, es la capacidad de un alimento para suprimir el hambre e inhibir el impulso de comer; este efecto se ejerce mediante procesos sensitivos, cognitivos, factores post-ingestión y post-absortivos. Todo este fenómeno se conoce como “la cascada de saciedad”³.

En humanos sanos, la ingestión de alimento está regulada por un fino y sofisticado equilibrio entre el impulso de comer algo “rico”

(validación hedónica), necesidades fisiológicas (procesamiento homeostático) y control de inhibición. Este último proceso se lleva a cabo por áreas cerebrales responsables de las funciones ejecutivas como las regiones prefrontal ventrolateral, dorsal y parietal; a diferencia de ello, la evaluación de la recompensa es asistida por redes córtico-límbicas que involucran los núcleos grises de la base, el giro anterior del cíngulo y la corteza orbitofrontal. La vía de la recompensa se integra con las señales homeostáticas en el hipotálamo y la ínsula con un sistema de retroalimentación que involucra el aparato digestivo. Este sistema, posiblemente ha evolucionado con el componente del sabor “dulce”, el cual, generalmente contiene 4 kcal/gr y debido al dulzor de los ENC, es posible que el consumo de estas sustancias pudiera generar mecanismos de compensación⁴.

Créze *et al.* realizaron un estudio en el cual se comparó la respuesta cerebral y el consumo de alimentos en dieciocho sujetos sanos después del consumo de sacarosa, ENC o agua, la respuesta cerebral fue medida por tendencias del electroencefalograma al estímulo visual de la comida antes y 45 minutos después de la ingestión de alimento, con diferencias importantes en la activación de la ínsula y las regiones prefrontal ventrolateral de quienes consumen ENC, es decir, en los consumidores de sacarosa y agua hubo incremento en la señal de dichas regiones, pero el consumo total de energía calórica no fue diferente entre los consumidores de agua y ENC. Por lo tanto, los autores sugieren que podría existir un proceso de adaptación al “sabor sin calorías” cuyas consecuencias a largo plazo aún están por definirse⁴.

El azúcar ha sido caracterizado por algunos autores como una sustancia adictiva con propiedades similares a las drogas de abuso. Estudios en ratones han mostrado que la adicción al azúcar puede inducirse por acceso intermitente a lo dulce de forma similar a la dependencia a los opioides; los roedores expuestos durante un período de 12 horas de acceso al azúcar seguido de 12 horas de privación, muestran episodios de compulsión, supresión y ansiedad. De hecho, al utilizar un paradigma con palancas de elección, los roedores encuentran mayor “recompensa” con un alto consumo de sacarina o sacarosa al

ser comparado con la cocaína. Al igual que otros estímulos que generan recompensa, la ingesta de sacarosa libera Dopamina (DA) del núcleo accumbens, pero después de la exposición repetida, el flujo de DA es más prominente en el estriado dorsal, un área más relevante para el comportamiento habitual. De forma paralela, existe una regulación a la alta del receptor D1y Mu del sistema opioide en el núcleo accumbens con disminución del receptor D2 en el estriado, esto último se ha documentado en humanos obesos y es un hallazgo que comparten quienes son adictos a drogas de abuso⁵. Sin embargo, es poco claro si el azúcar como tal es adictivo en los humanos de la misma manera que se ha demostrado en estudios con roedores.

1.2 CLASIFICACIÓN DE LOS EDULCORANTES

Los ENC, también conocidos como edulcorantes de muy bajas calorías, o edulcorantes intensos, son sustancias con dulzor mucho más potente por gramo que los edulcorantes calóricos como la sacarosa, el jarabe de maíz y el concentrado de frutas. En el momento actual, existen diversas sustancias aprobadas como endulzantes de alimentos y otros productos, entre ellas: sucralosa, aspartame, sacarina, acesulfame-K, neotame, advantame, glucósidos de esteviol y extractos de la fruta Luo Han Guo⁶. (ver tabla 1).

En México, diez ENC están aprobados para su consumo (Acesulfame K, Alitame, aspartame, aspartame y acesulfame-K, ciclamatos, glucósidos de esteviol, Neotame, Neohesperidina dihidrochalcona, sacarina y sucralosa) y durante la década pasada hubo mayor exposición a productos alimenticios que contienen ENC, influenciados por nuestro vecino del norte en donde más de 6,000 nuevos productos debutaron con estos ingredientes entre 1999 y 2004. Sucralosa es el más utilizado (1,500 productos), seguido de acesulfame-K (1,103 productos) y aspartame (974 productos). En donde más se usan es en las bebidas carbonatadas⁷.

En términos generales, estos productos no son nutritivos, el aspartame contiene un poco más del 2 % de calorías en un equivalente a la cantidad equivalente en azúcar de mesa, el resto prácticamente no tiene calorías, lo que les ha permitido ser propuestos como manejo reductor del consumo de hidratos de carbono

Tabla 1. Edulcorantes no calóricos más comunes

SINTÉTICOS	Calorías / relación con Azúcar de mesa	Código	Nombre (s) Comercial(es)
SUCRALOSA	sin calorías, 600 veces más dulce	E-955	Splenda®
ASPARTAME	2-4 Kcal/g., 200 veces más dulce	E-951	Equal®, Nutrasweet®
SACARINA	Sin calorías, entre 200 a 700 veces más dulce	E-954	Sweet®, Low®, Sweet Twin®, Necta Sweet®
ACESULFAME-K	200 veces más dulce	E-950	Sunett®, Sweet one®, Sugar Twin®
NEOTAME	7000 a 13,000 veces más dulce	E-951	Newtame®
ADVANTAME	sin calorías, 20,00 veces más dulce		
NATURALES			
GLICÓSIDO DE ESTEVIOL	200 a 400 veces más dulce	E-960	Estevia®, Truvia®, PureVia®, Enliten®
EXTRACTO DE FRUTA LUO HAN GUO	sin calorías, 100 a 250 veces más dulce		Nectresse®, Monk Fruit in the Raw®, PureLo®

para individuos que son diabéticos, obesos o que padecen de algún desorden metabólico por el cual requieren reducir la ingestión de azúcar de mesa^{6,7}.

2. EVIDENCIA CIENTÍFICA

2.1 OBJETIVO

Presentar de manera accesible la información disponible de la relación entre el consumo de productos con edulcorantes no calóricos y la salud mental.

2.2 MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron mediante buscadores de literatura médica, los artículos que relacionan los edulcorantes no calóricos con la salud mental, específicamente la depresión, alteraciones conductuales, ansiedad o estrés psicológico. Se incluyeron únicamente los estudios realizados en humanos, haremos referencia a algunos estudios en animales con la finalidad de discernir algunas vías fisiológicas de los ENC.

2.3 RESULTADOS

Después de realizar la búsqueda, se encontraron algunos estudios que evalúan los efectos de los Edulcorantes no Calóricos como grupo,

posteriormente detallaremos lo encontrado respecto a cada uno de ellos.

2.3.1 ESTUDIOS SOBRE EDULCORANTES NO CALÓRICOS EN GENERAL Y SU EFECTO EN LA SALUD MENTAL

Una de las principales controversias de este tipo de sustancias son los efectos a nivel del sistema nervioso. A este respecto, Guo *et al*⁸. Publicaron un estudio en 2014 sobre la asociación del consumo de bebidas “endulzadas”, café y té con el riesgo de depresión entre adultos mayores de Estados Unidos de América, el objetivo fue evaluar la relación entre el consumo de bebidas endulzadas y depresión en 263,923 participantes de la cohorte del NIH-AARP Diet and Health establecida en 1995-1996 en seis estados de dicho país. A los participantes se les hacía una pregunta sobre si habían sido diagnosticados con depresión por un médico y el año de diagnóstico, los autores incluyeron para el presente análisis solo a aquellos adultos con depresión detectada después del año 2000 para evitar el efecto de causalidad inversa. Por tanto, en el análisis primario se incluyeron 11,311 “casos” de depresión y 252,612 pacientes sin depresión. Se evaluó la frecuencia de consumo y el tamaño de la porción de 124 ítems durante el año previo,

incluyendo bebidas carbonatadas con ENC o aquéllas con azúcar, café, té, té helado, limonada y los tamaños de porciones fueron: <10 oz o < 1 lata, 10-12 oz o 1 lata, >12 oz o > 1 lata haciendo énfasis sobre el consumo de “bebida regular” o “libre de azúcar” lo cual permitió clasificar a los consumidores de acuerdo a su hábito. De igual forma, los autores recabaron información demográfica, sobre estilo de vida y enfermedades crónicas concurrentes.

Los resultados mostraron que la depresión es más probable en mujeres, fumadores activos, personas con baja escolaridad y aquéllos divorciados. Asimismo, la depresión también se asoció con mayor índice de masa corporal, menor actividad física e historia de diabetes o cáncer. De manera global, un elevado consumo de bebidas carbonatadas (“soft drinks”) estuvo asociado con mayor riesgo de depresión. En el análisis multivariado, el OR (Odds Ratio) entre los consumidores extremos (>4 latas/día Vs ninguna) fue 1.3 (1.17-1.44) y para quienes consumían bebidas “frutales dulces” el OR fue 1.38 (1.15-1.65) para ambos $p < 0.0001$. En el caso de las bebidas carbonatadas (“soft drinks”), el incremento en el riesgo fue estadísticamente significativo para todas las categorías >1 lata/día. En contraste, tomar café se asoció débilmente con menor riesgo de padecer depresión (OR para > 4 tazas/día Vs ninguna = 0.91 con IC 95% 0.84-0.98 y $p < 0.0001$).

Respecto a quienes bebían bebidas frutales y té endulzado, un análisis secundario sugirió que la asociación con depresión se limitaba a quienes tomaban “bebidas de dieta” o endulzadas con ENC, el OR al comparar >4 latas/tazas por día versus ninguna fue 1.08 (0.79-1.46) para bebidas regulares y de 1.25 (1.10-1.41) para té de las mismas características. En general, cuando se analizó el tipo de edulcorante añadido a las bebidas, quienes no agregaban algún edulcorante tenían menor riesgo de depresión; el OR para sufrir depresión de quienes agregaban aspartame fue 1.24 (IC 95% 1.11-1.39), para quienes tomaban sacarina o “Sweet-n-Low” fue 1.14 (IC95% 1.02-1.27) y en el caso de quienes preferían la miel o azúcar 0.93 (IC 95% 0.83-1.04).

En países como Australia, el consumo de bebidas endulzadas ha crecido rápidamente, de 47.3 litros/persona/año en 1969 a 113 litros/

persona/año. En el año 2008 se realizó un estudio poblacional con la finalidad de conocer si existe alguna relación entre el consumo de bebidas carbonatadas y la salud mental en adultos⁹. En el análisis incluyeron 4741 adolescentes mayores de 16 años y adultos a quienes se les realizaron una serie de preguntas incluyendo aspectos como ideación suicida, haber sido diagnosticado por un médico con ansiedad, depresión, estrés postraumático u otro problema de salud y mediante la escala de estrés psicológico de Kessler se evaluó la presencia del mismo. Por otro lado, el consumo de bebidas endulzadas se valoró mediante la pregunta directa ¿Cuántos litros de bebidas carbonatadas y deportivas consume diariamente? (se incluyeron bebidas carbonatadas, limonadas, agua mineral endulzada, y bebidas para deportistas de dos marcas comerciales). Algunas variables como enfermedades crónicas y actividad física fueron también incluidas. Los resultados mostraron que, sólo 12.5% de los participantes reportaron ingestión diaria de medio litro o más de bebidas endulzadas. Sin embargo, esta proporción ascendió a 24.1% entre quienes reportaron haber tenido ideación suicida. En el análisis multivariado ajustado para edad, género, escolaridad, nivel de actividad física, obesidad y enfermedades crónicas, el consumo > 0.5 L/d mostró los siguientes resultados: para padecer depresión OR 1.63 (IC95% 1.03-2.90 con $p = 0.016$), en cuanto a problemas relacionados con estrés el OR fue 1.79 (IC95% 1.06-3.04 con $p = 0.014$), ideación suicida 1.87 (IC95% 1.03-3.38 con $p = 0.067$), estrés psicológico OR 1.72 (IC95% 1.11-2.66 $p = 0.008$) y finalmente, padecer alguna enfermedad mental diagnosticada por un médico tuvo OR 1.59 (IC 95% 1.13-2.23 $P = 0.002$). No hubo asociación del consumo de dichas bebidas con ansiedad.

2.3.2 ASPARTAME

Producto aprobado por la FDA en 1981, como edulcorante, aunque fue hasta 1996 que se aprobó su uso generalizado en alimentos. Es altamente utilizado en sustitución del azúcar de mesa, cereales para el desayuno, endulzante del café, del té, gelatinas, pudines, chicles, refrescos. Sin embargo, como no es un producto estable al calor, en general no se usa para

productos que deben calentarse. Se metaboliza en ácido aspártico, fenilalanina y etanol. No se ha demostrado que los niveles de fenilalanina que se alcanzan por el consumo de este producto sean de riesgo ni en niños ni adultos, aunque se sugiere que no se consuman por aquellos que sufran de fenilcetonuria^{10,11,12}.

En un estudio doble ciego controlado realizado en 25 preescolares (3 a 5 años) se indicaron 3 tipos de dieta para ellos y sus familias durante un periodo de tres semanas: a) azúcar de mesa (sacarosa) en altas cantidades (5600 ±2100 mg de sacarosa/kg/día), evitando edulcorantes no calóricos, b) baja sacarosa y uso de aspartame (38 ±13 mg/k/día) como edulcorante y c) baja sacarosa y sacarina (12 ±4.5 mg/kg/día) como placebo y como edulcorante, evaluando la conducta y la cognición de los niños de manera semanal comparándolos contra un grupo de 23 escolares (6 a 10 años) referidos por sus padres como “altamente sensibles” al azúcar de mesa, con el mismo esquema a razón de 4500 ±1200 mg de sacarosa por kilogramo, 32 ±8.9 mg de aspartame por kilogramo, y 9.9 ±3.9 mg de sacarina por kilogramo. Aunque se midieron 39 variables cognitivas y conductuales, no hubo diferencias significativas entre las tres dietas en ambos grupos, por lo que los autores concluyen que no hubo diferencia entre las tres dietas, ni en conducta, ni cognición, al comparar sacarosa, aspartame y sacarina, pero el grupo control no tenía la misma edad que el grupo de intervención.¹³

Las políticas de salud pública en países desarrollados han buscado analizar la conveniencia de utilizar el aspartame en forma indiscriminada en la alimentación y aunque la empresa Nutrasweet ha insistido en la inocuidad de su producto, se concretan a afirmar que “no es realmente peligroso”¹⁴. Sin embargo, se ha cuestionado si este producto tiene relación con el déficit de atención con y sin hiperactividad (TDA-H), por lo que en un interesante estudio, patrocinado por Nutrasweet, se administró durante un periodo de dos semanas en forma alterna aspartame en una dosis única matutina a razón de 34 mg/kg/día contra placebo, aplicando múltiples pruebas cognitivas y conductuales, sin que se encontrara diferencia con y sin el uso del aspartame en la población estudiada con este

padecimiento ni en la excreción urinaria de los aminoácidos generados por el metabolismo de este producto¹⁵.

Otra interrogante generada en relación a la seguridad de la ingestión de aspartame, es si tiene relación con la inducción de crisis epilépticas, ya que potencialmente podría provocar variaciones en el balance entre catecolaminas e indolaminas. Walton¹⁶, presenta ocho casos reportados de forma anecdótica sobre esta posible asociación. Camfield y cols¹⁷ reportan una relación directa entre el consumo de aspartame y la exacerbación de descargas de puntaonda lenta en niños con epilepsia generalizada tipo ausencia en un estudio doble ciego controlado, utilizando 40 mg/Kg/día de aspartame contra azúcar de mesa (sacarosa) como control con una p de 0.02. En contraparte, Shaywitz *et al.*, no encontraron asociación entre utilizarlo a razón de 34 mg/kg/día contra placebo en un grupo de niños con epilepsia ni en presentación de crisis ni en variación de la actividad electroencefalográfica¹⁸. Dada esta polémica, se estudió a nivel experimental la posibilidad de provocar crisis epilépticas en ratas genéticamente facilitadas para padecer crisis audiogénicas (GEPRs), utilizando en forma aguda 50 a 2000 mg/kg de aspartame y en forma crónica 863 mg/kg/día durante 28 días; los autores concluyeron que aunque los niveles de aminoácidos (aspartato y fenilalanina) se modifican e indirectamente también la síntesis de aminoácidos monoaminérgicos (noradrenalina, dopamina, serotonina), no se facilita la producción de crisis al menos en estos animales¹⁹. En otro reporte y utilizando diferentes modelos de epilepsia (metrazol, ácido quinolítico y electroshock) y con dosis desde 0.25 hasta 1.0 g/kg de aspartame concluyen que no es un agente proconvulsivante^{20,21}. En ese sentido, en un estudio clínico controlado realizado en dieciocho individuos que reportaban que sus crisis se relacionaban a la utilización del aspartame, este ENC se administró 50 mg/kg/día utilizándose en ellos mismos placebo como control, no se demostró relación entre el activo, el placebo y la presencia de crisis²².

En general, se puede afirmar respecto con la relación que pudiera existir entre epilepsia y aspartame es más anecdótica y casual que real y causal, aunque no deja de ser controversial²³.

Otro problema controversial es si el aspartame es capaz de incrementar el apetito o modificar la conducta alimentaria. En una investigación muy interesante comparando los efectos de la fenilalanina y el aspartame sobre la energía, la selección de macronutrientes, apetito, humor y despertar en adultos sanos con peso normal, aún a dosis de 10 g de una u otra, no provoca modificaciones significativas en las variables medidas²⁴. Tampoco parece haber efectos en niños sanos cuando se utiliza a razón de 34 mg/kg comparado contra placebo y en el mismo reporte administrando una bebida de “Kool-Aid” a razón de 1.75 g/kg de sacarosa contra 9.7 mg/kg de aspartame, no se encontró un impacto neuroquímico en su utilización²⁵. Lo que sí podría suceder es la modificación de la variedad de alimentos ingeridos después del consumo de una soda endulzada²⁶. Cuando se consume aspartame a dosis utilizadas en las bebidas comerciales no incrementa el apetito ni la ingestión de alimento y disminuye más la sed que las bebidas endulzadas con sacarosa cuando se bebe durante la comida²⁷.

En otro estudio que evaluó la posibilidad de conducta agresiva y destructiva en 30 niños de 2 a 6 años de edad, después de la ingestión de azúcar de mesa y aspartame, no se encontró que el consumo de alguno de ellos tuviera un efecto clínicamente significativo en esta conducta²⁸. Estos hallazgos también fueron corroborados por Spiers *et al.*, en un estudio doble ciego, placebo controlado, doblemente cruzado en 48 voluntarios sanos, a quienes les dieron a ingerir cápsulas con placebo, aspartame o sacarosa, evaluándolas el día 10 y 20 mediante estudios de laboratorio y pruebas neuropsicológicas, fue un incremento importante en las concentraciones séricas de fenilalanina con la administración de aspartame sin demostrar alteraciones neuropsicológicas, neurofisiológicas o conductuales, efectos adversos, cambios en los niveles de insulina o de glucosa, ni en el electroencefalograma²⁹.

La FDA (Food and Drug Administration) considera una IDA de 50 mg/kg para aspartame, excepto en personas que padecen fenilcetonuria. A pesar de su amplio uso en el mundo, existe controversia respecto a los efectos de los metabolitos del aspartame, pues algunos estudios han propuesto que se relaciona con cefalea,

deterioro neurocognitivo, alteraciones del estado de ánimo y depresión, pero la información no es concluyente.

Walton *et al.* realizaron un ensayo clínico en 1993 basado en la premisa de que los pacientes con algún trastorno afectivo son particularmente susceptibles a los efectos adversos del aspartame; con esa finalidad reclutaron un grupo de 8 pacientes mayores de 18 años, con antecedente de haber recibido tratamiento para trastorno depresivo mayor recurrente, que estuvieran estables, y que no padecieran diabetes, fenilcetonuria o hipoglucemia, y un grupo de cinco sujetos que reportaron efectos adversos con el uso de aspartame, pero sin antecedente de enfermedad psiquiátrica. El estudio duró veinte días, durante los primeros siete días recibieron una dieta con aspartame 30 mg/kg/día y posteriormente hubo un periodo de lavado. En el grupo de pacientes con depresión, se reportaron mayor cantidad de efectos adversos, que incluyeron mareo, problemas de memoria, nerviosismo, empeoramiento de los síntomas depresivos e insomnio. Aunque los autores concluyen que los pacientes con enfermedades psiquiátricas son más vulnerables, es un estudio muy pequeño y los hallazgos no deben generalizarse³⁰.

Un estudio reciente realizado en Estados Unidos de América comparó los efectos conductuales del consumo de aspartame en la dieta. Para ello realizaron un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en el que dividieron a los sujetos en dos grupos³¹: 1) dieta con dosis alta de aspartame (25 mg/kg/día) y 2) dieta con dosis baja (10 mg/kg/día). Los participantes consumieron tres comidas con dos colaciones durante ocho días de tratamiento dietético, después hubo un periodo de lavado con duración de dos semanas durante el cual, los participantes retomaron su dieta habitual y sirvieron de este modo como sus propios controles. El desenlace primario fue la presencia de alteraciones neuro-conductuales (evaluaron cognición, estado de ánimo y pruebas de depresión), con esta finalidad se realizaron las siguientes pruebas: The Vandenberg MRT (para determinar visualización espacial y habilidad mental para manipular figuras bi y tridimensionales), Prueba de Reconocimiento de Ítems Sternberg

(memoria de trabajo), la escala de depresión de Zung (para determinar síntomas afectivos, psicológicos y somáticos). Se incluyeron en total 28 participantes (poder estadístico 0.72). La edad promedio fue 20.8 + 2.5 años, escolaridad 13.4 + 1 años con índice de Masa Corporal (IMC) 24.1 + 3.5. Los autores observaron que el puntaje de orientación espacial fue significativamente mejor para el grupo de menor consumo de aspartame. No hubo diferencias en la memoria de trabajo y en cuanto a depresión, los participantes de consumo elevado de aspartame tuvieron un puntaje más alto en la escala de depresión (leve a moderada) al igual que en el rubro de irritabilidad. Después del periodo de lavado, los síntomas se normalizaron.

2.3.3 SUCRALOSA

La sucralosa es un edulcorante obtenido de la sacarosa, descubierto accidentalmente en 1976, su popularidad se ha incrementado por ser no calórica, insípida, estable a altas temperaturas, no hidrolizable durante la digestión y muy estable, lo que le permite no interactuar con otros alimentos, no modificar el sabor de éstos y preservarse aún con la pasteurización, esterilización y cocinado a altas temperaturas. La eliminación en el humano ocurre sin modificarse entre el 80 al 90 % en las heces y el resto absorbido se elimina por la orina (igual que ocurre en ratas, perros y ratones). La IDA para humanos es de 15 mg/kg/día; ésta se determinó por un posible efecto teratogénico observado en roedores entre el 6to y 15vo día de gestación expuestos a dosis muy altas, así como un potencial carcinogénico cuando se usa a dosis muy elevadas de manera crónica. Sin embargo, la creciente demanda de controlar el sobrepeso, la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, las enfermedades cardiovasculares (enfermedad arterial periférica) y la dislipidemia, ha acelerado el consumo de éste y otros productos no calóricos³². Esta necesidad se hizo patente especialmente después de la conclusión de la II Guerra Mundial cuando se reconoce la “urgencia” de limitar la ingestión de azúcar” especialmente en las bebidas gaseosas⁷. No hay mucha información en relación a este producto y la salud mental, parece ser un ENC sin efecto de forma significativa en los niveles de glucosa sérica y de resistencia a la insulina.

En un estudio reciente, se evaluaron estudiantes de medicina que ingirieron bebidas carbonatadas de 600 ml con azúcar o con sucralosa, el grupo que consumió bebidas con ENC tuvo valores de insulina postprandial, índice HOMA, HOMA R, HOMA B, significativamente menores que los del grupo que consumió bebidas gaseosas normales³³. De manera interesante, la ingestión de bebidas dulces parece estar más asociada a la adquisición de calorías que al sabor de la bebida y al comparar la preferencia de consumo de glucosa vs sucralosa, es notable la diferencia a favor de la primera³⁴.

En un estudio realizado en modelos murinos, se evidenció que cuando las ratas evitaron el consumo de agua endulzada con sucralosa, mostraban conducta aversiva derivada de la calidad del sabor, mientras que, aquéllas con preferencia por el agua endulzada con este ENC tendieron a hacerlo por su sabor amargo, más que el dulce³⁵.

La sacarosa y otros edulcorantes no calóricos pudieran estimular la conducta adictiva, la cual parece localizarse anatómicamente en el área mesolímbica y comparte características similares a otras adicciones como la ludopatía, con un efecto de este hidrato de carbono sobre el sistema dopaminérgico, aunque existe evidencia limitada de que se produzcan cambios en el cerebro comparables a los ejercidos por sustancias altamente adictivas³⁶.

2.3.4 SACARINA

Es el edulcorante sintético más antiguo de los utilizados como tal hasta la actualidad, descubierto en la Universidad de Johns Hopkins en 1878, se sintetiza del tolueno y se usa en forma de sal ya que la forma ácida es muy poco soluble en agua, es resistente también al calentamiento y a los medios ácidos, se utiliza en la elaboración de muchos productos dietéticos, además de su uso común como edulcorante no calórico cuando la ingestión de azúcar de mesa está contraindicada. Se emplea también en la elaboración de bebidas refrescantes, yogur y otros productos. Por favorecer indirectamente el cáncer de vejiga en ratas, a través de uno de sus productos de eliminación urinaria, se enfocaron estudios clínicos para reconocer si este efecto estaba presente en el ser humano,

determinándose finalmente como inexistente^{37,38}.

Parece ser que existe una clara relación entre el Sistema opioide endógeno y el gustativo, esto se ha estudiado en ratas, pues el bloqueo de los receptores opioides a nivel central mediante el uso de naloxona, inhibe la ingestión de sacarina dependiendo de su concentración en soluciones endulzadas³⁹. La sensibilidad gustativa para comer provoca la estimulación química del hipotálamo (por norepinefrina) en ratas privadas de alimento, que las induce a preferir el puré endulzado con sacarina que el combinado con quinina⁴⁰.

Un problema de salud mental muy importante lo representa la esquizofrenia, padecimiento en el cual, el consumo de grandes cantidades de azúcar y grasas saturadas está relacionado con peor pronóstico a largo plazo. Asimismo, este mismo patrón de conducta alimentaria está asociado con reducción de la expresión cerebral del Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés Brain-Derived Neurotrophic Factor) responsable de mantener el crecimiento de las dendritas. Los niveles bajos de BDNF están ligados con resistencia a la insulina que ocurre en la esquizofrenia y esto a su vez, está vinculado con síndrome metabólico⁴¹. En ese mismo sentido, existe tendencia creciente a utilizar productos como la sacarina para evitar el sobrepeso y la obesidad secundario al incremento del apetito favorecido por el estrés⁴².

2.3.5 ACESULFAME-K

También conocido como E 950, prácticamente descubierto por azar en 1967, es 200 veces más potente que el azúcar de mesa, tiene una formulación muy sencilla y su utilización comercial se ha ido incrementando en los últimos seis lustros. Actualmente es uno de los productos más usados en la industria alimentaria solo o en combinación con el aspartame, prácticamente sin metabolizarse es excretado, aunque parece ser seguro, existen pocos estudios metodológicamente sólidos para conocer realmente su posibilidad de efectos deletéreos en la salud del ser humano. La Academy of Nutrition and Dietetics emitió una postura sobre la conveniencia de usar estos aditivos, incluyendo aquellos sujetos que tienen riesgo de desarrollar obesidad, prediabetes y diabetes mellitus tipo 2,

así como de enfermedades cardiovasculares⁴³. En una revisión sistemática sobre ENC en la cual se revisaron 18 trabajos, se insiste en que no hay evidencia contundente sobre los efectos de los ENC sobre la salud metabólica, sin lograr demostrar beneficios ni efectos adversos⁴⁴. En un trabajo interesante, se comparó la conducta de ingestión de alimentos energéticos después de practicar un ejercicio intenso, usando solamente agua (W), bebida endulzada con azúcar de mesa (H) y con la combinación de acesulfame-K y aspartame (L), encontrando que el consumo de alimento es mayor después de beber L comparado con quien bebe W y H. La conclusión es que se puede manipular la alimentación que sigue al ejercicio, pero posiblemente el consumo de ENC incrementa la conducta de ingestión alimenticia comparada con quienes beben sacarosa y agua⁴⁵.

GLUCÓSIDO DE ESTEVIOL

El extracto de estevia, como se denomina la planta de la que se obtiene este edulcorante natural bajo en calorías, se puede usar como hojas de la planta, en forma líquida o sólida. El gusto por este producto que es 300 veces más dulce que la azúcar de mesa, parece ser un proceso más lento que para el que se adquiere con la sacarosa, pero a diferencia de ésta, prácticamente no incrementa el nivel de glucemia. Este producto fue inicialmente prohibido en los Estados Unidos, pero en esta década después de ser aceptado como edulcorante en la Unión Europea, parece tener un uso que va en incremento.

El tiempo seguramente nos permitirá conocer la verdad acerca de los mitos y realidades que hasta ahora tiene este producto.

NEOTAME, ADVANTAME, *EXTRACTO DE FRUTA LUO HAN GUO*

No encontramos información relevante de estos ENC en relación con la salud mental; el incremento en su utilización y el paso de los años seguramente nos permitirán en el futuro conocer si tienen algún efecto a este respecto.

3. OPINIÓN TÉCNICA

Existe un mercado creciente para productos con edulcorantes no calóricos, los cuales van aumentando en número. Aunque son ocho

los aceptados por las principales sociedades regulatorias internacionales, hay por los menos dos productos más ya en el mercado mexicano: ciclamato y la neohesperidina dehidrochalcona obtenida de la naranja amarga. Si bien, no existe evidencia contundente de la ausencia de efectos deletéreos para la salud del ser humano con el uso de estos aditivos en la dieta, tampoco hay una base suficiente como para contraindicarlos. Se han planteado diversos efectos en la salud mental, los estudios existentes con mayor número de muestra son transversales, algunos de ellos de cohorte, en los cuales se establece asociación del consumo de ENC como grupo en general con depresión o estrés psicológico; únicamente encontramos dos ensayos clínicos que evaluaron los efectos directos del consumo de aspartame en la salud mental, pero definitivamente consideramos que no podrían generalizarse los hallazgos de los estudios descritos por las siguientes razones: 1) El consumo de una dieta durante un ensayo clínico podría no reflejar de manera fidedigna la dieta normal de un individuo, 2) El metabolismo de cada uno de los ENC es diferente y por ende, no se podrían generalizar los efectos fisiológicos de uno para todos y finalmente, 3) La dieta habitual del ser humano, al igual que la salud mental son un constructo muy complejo que resultan de la interacción de factores genéticos, ambientales e incluso culturales, por lo tanto, establecer una relación de causalidad unidireccional entre el consumo de ENC con trastornos de la salud mental con la evidencia actual disponible, podría ser arriesgado.

Por otro lado, en años recientes ha habido interés creciente sobre la posibilidad adictiva del azúcar, lo cual parece estar más relacionado a la respuesta dopaminérgica diencefálica favorecida por el sabor dulce y más del azúcar de mesa que de los ENC.

La justificación médica más importante para el uso de estos aditivos es la de la prevención, aplicable especialmente al sobrepeso, obesidad, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares, pero, aunque no incrementan los niveles de glucemia al consumirlos, parece ser que quién los ingiere tiene compensación energética, por lo cual, en ocasiones podría pensarse que en lugar de modular la ingesta

de alimentos en forma negativa, la favorecen, empero, esto es una respuesta del organismo y no un efecto directo de los ENC.

Seguramente el tiempo y reportes por venir nos permitirán saber cuál es la relación precisa entre cada uno de estos productos y la salud mental, para que, como trabajadores de la salud, tengamos la confianza de incentivar o desestimar su utilización en nuestros pacientes.

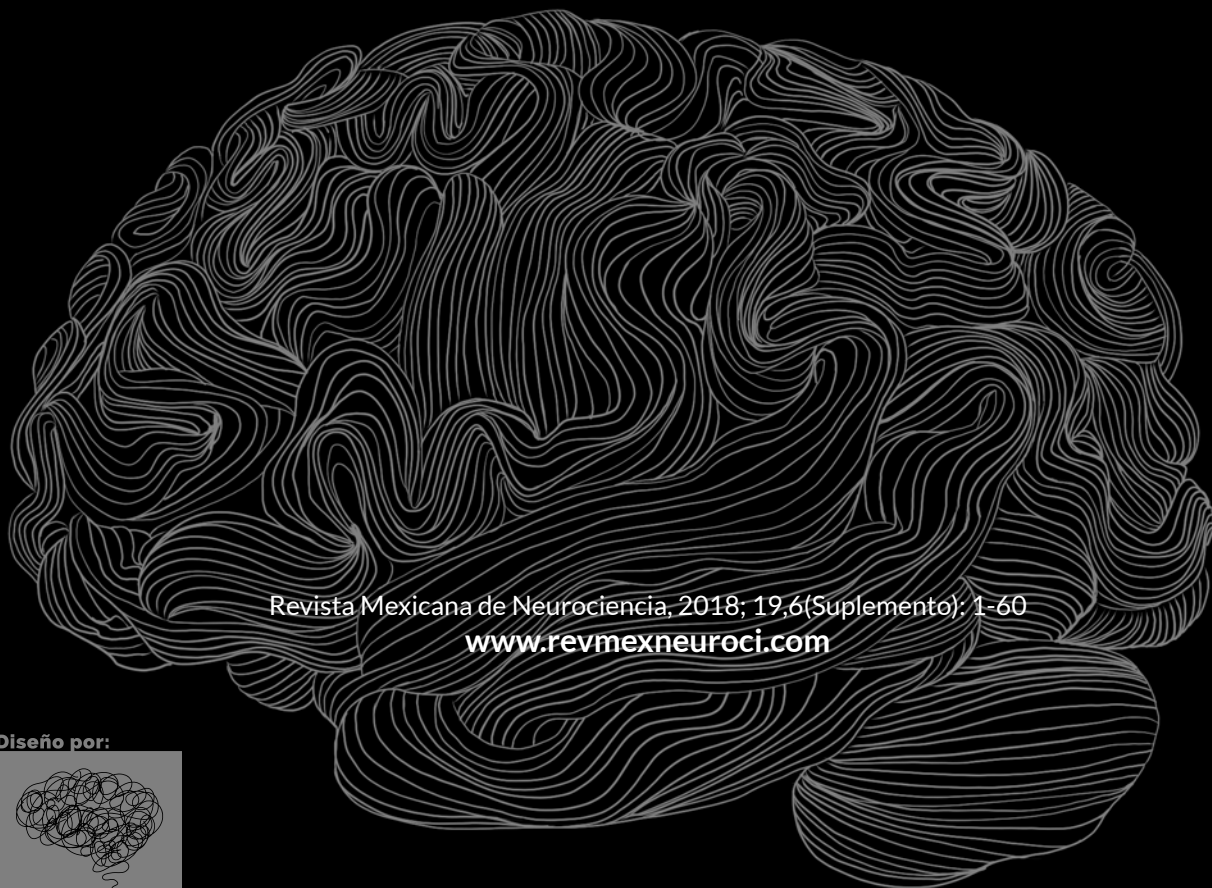
REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Sugars intake for adults and children [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 22]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149782/9789241549028_eng.pdf;jsessionid=1CFF75A20DFD28EBE47894869A202BB9?sequence=1
2. Martyn D, Darch M, Roberts A, Lee H, Yaqiong Tian T, Kaburagi N, et al. Low-/No-Calorie Sweeteners: A Review of Global Intakes. *Nutrients* [Internet]. 2018 Mar 15 [cited 2018 Oct 22];10(3):357. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29543782>
3. Blundell JE, Lawton CL, Hill AJ. Mechanisms of Appetite Control and their Abnormalities in Obese Patients. *Horm Res* [Internet]. 1993 [cited 2018 Oct 22];39(3):72–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8262495>
4. Crézég C, Candal L, Cros J, Knebel J-F, Seyssel K, Stefanoni N, et al. The Impact of Caloric and Non-Caloric Sweeteners on Food Intake and Brain Responses to Food: A Randomized Crossover Controlled Trial in Healthy Humans. *Nutrients* [Internet]. 2018 May 15 [cited 2018 Oct 22];10(5):615. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29762471>
5. Freeman CR, Zehra A, Ramirez V, Wiers CE, Volkow ND, Wang G-J. Impact of sugar on the body, brain, and behavior. *Front Biosci* [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 22];23:2255–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29772560>
6. Sylvetsky A, Rother KI, Brown R. Artificial Sweetener Use Among Children: Epidemiology, Recommendations, Metabolic Outcomes, and Future Directions. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2011 Dec [cited 2018 Oct 22];58(6):1467–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22093863>
7. Yang Q. Gain weight by “going diet?” Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings. *Yale J Biol Med* [Internet]. 2010 Jun [cited 2018 Oct 22];83(2):101–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20589192>
8. Guo X, Park Y, Freedman ND, Sinha R, Hollenbeck AR, Blair A, et al. Sweetened Beverages, Coffee, and Tea and Depression Risk among Older US Adults. Matsuoka Y, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Apr 17 [cited 2018 Oct 22];9(4):e94715. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24743309>
9. Shi Z, Taylor AW, Wittert G, Goldney R, Gill TK. Soft drink consumption and mental health problems among adults in Australia. *Public Heal Nutr* [Internet]. 2010 Jul 15 [cited 2018 Oct 22];13(07):1073–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20074392>
10. Guerrero Villegas T, Mora Flores G. Posibles riesgos para la salud debido al consumo de aspartame. *Enfoque UTE* [Internet]. 2014 Jun 30 [cited 2018 Oct 22];5(2):1. Available from: <http://ingenieria.ute.edu.ec/enfoqueute/index.php/revista/article/view/36>
11. Alderete MS, Méndez RM, Monzón MF, Méndez GA. Avances terapéuticos en fenilcetonuria. *Rev Posgrado la Vía Cátedra Med* [Internet]. 2006;154:21–3. Available from: http://www.academia.edu/4406670/AVANCES_TERAPEUTICOS_EN_FENILCETONURIA
12. Durán S, Córdón K, María Del Pilar Rodríguez), Samuel P, Agüero D. Edulcorantes no nutritivos, riesgos, apetito y ganancia de peso [Internet]. Vol. 40, *Rev Chil Nutr*. 2013 [cited 2018 Oct 22]. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchnut/v40n3/art14.pdf>
13. Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ, Stegink LD, Appelbaum MI, Kiritsy MC. Effects of Diets High in Sucrose or Aspartame on The Behavior and Cognitive Performance of Children. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Feb 3 [cited 2018 Oct 22];330(5):301–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8277950>
14. Gosden R, Beder S. Pharmaceutical Industry Agenda Setting in Mental Health Policies [Internet]. Vol. 3, *Ethical Human Sciences and Services*. 2001 [cited 2018 Oct 22]. Available from: <https://ro.uow.edu.au/cgi/viewcontent.cgi?referer=https://www.google.com>.

- mx/&httpsredir=1&article=1033&context=artspapers&sei-
15. Shaywitz BA, Sullivan CM, Anderson GM, Gillespie SM, Sullivan B, Shaywitz SE. Aspartame, behavior, and cognitive function in children with attention deficit disorder. *Pediatrics* [Internet]. 1994 Jan [cited 2018 Oct 22];93(1):70–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505423>
 16. Walton RG. The Possible Role of Aspartame in Seizure Induction. In: *Dietary Phenylalanine and Brain Function* [Internet]. Boston, MA: Birkhäuser Boston; 1988 [cited 2018 Oct 22]. p. 159–62. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-9821-3_18
 17. Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM, Gordon K, Jollymore S, Weaver DF. Aspartame exacerbates EEG spike-wave discharge in children with generalized absence epilepsy: a double-blind controlled study. *Neurology* [Internet]. 1992 May [cited 2018 Oct 22];42(5):1000–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1579221>
 18. Shaywitz BA, Anderson GM, Novotny EJ, Ebersole JS, Sullivan CM, Gillespie SM. Aspartame has no effect on seizures or epileptiform discharges in epileptic children. *Ann Neurol* [Internet]. 1994 Jan 1 [cited 2018 Oct 22];35(1):98–103. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.410350115>
 19. Dailey JW, Lasley SM, Burger RL, Bettendorf AF, Mishra PK, Jobe PC. Amino acids, monoamines and audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats: effects of aspartame. *Epilepsy Res* [Internet]. 1991 Mar [cited 2018 Oct 22];8(2):122–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1648476>
 20. Butchko HH, Stargel WW. Aspartame: Scientific Evaluation in the Postmarketing Period. *Regul Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2001 Dec [cited 2018 Oct 22];34(3):221–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11754527>
 21. Guiso G, Caccia S, Vezzani A, Stasi MA, Salmona M, Romano M, et al. Effect of aspartame on seizures in various models of experimental epilepsy. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 1988 Dec [cited 2018 Oct 22];96(3):485–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2974654>
 22. Rowan AJ, Shaywitz BA, Tuchman L, French JA, Luciano D, Sullivan CM. Aspartame and seizure susceptibility: results of a clinical study in reportedly sensitive individuals. *Epilepsia* [Internet]. 1995 Mar [cited 2018 Oct 22];36(3):270–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7614911>
 23. Roberts H. Aspartame disease: an ignored epidemic. *Sunshine Sentinel Press*. 2001;
 24. Ryan-Harshman M, Leiter LA, Anderson GH. Phenylalanine and aspartame fail to alter feeding behavior, mood and arousal in men. *Physiol Behav* [Internet]. 1987 Jan 1 [cited 2018 Oct 22];39(2):247–53. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0031938487900175>
 25. Saravis S, Schachar R, Zlotkin S, Leiter LA, Anderson GH. Aspartame: effects on learning, behavior, and mood. *Pediatrics*. 1990;86(1):75–83.
 26. Birch LL, McPhee L, Sullivan S. Children's food intake following drinks sweetened with sucrose or aspartame: time course effects. *Physiol Behav*. 1989;45(2):387–95.
 27. Leung SS, Padden BE, Munson EJ, Grant DJW. Hydration and Dehydration Behavior of Aspartame Hemihydrate. *J Pharm Sci*. 1998;87(4):508–13.
 28. Kruesi M, Rapoport J, Cummings E, Berg C, Ismond D, Flament M, et al. Effects of sugar and aspartame on aggression and activity in children. *Am J Psychiatry*. 1987;144(11):1487–90.
 29. Spiers PA, Sabounjian L, Reiner A, Myers DK, Wurtman J, Schomer DL. Aspartame: neuropsychologic and neurophysiologic evaluation of acute and chronic effects. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(3):531–7.
 30. Walton RG, Hudak R, Green-Waite RJ. Adverse reactions to aspartame: double-blind challenge in patients from a vulnerable population. *Biol Psychiatry*. 1993;34(1–2):13–7.
 31. Lindseth GN, Coolahan SE, Petros T V., Lindseth PD. Neurobehavioral Effects of Aspartame Consumption. *Res Nurs Health*. 2014;37(3):185–93.
 32. Rodero AB, Rodero L de S, Azoubel R. Toxicity of Sucralose in Humans: A Review. *Int J Morphol*. 2009;27(1):239–44.
 33. Vásquez Rengifo JF, Lizarazu Díazgranados I, Cedeño Rocha CM, Mora Baños K. Effect of the consumption of diet sodas in plasmatic levels of glucose and insulin in young students at

- Universidad del Norte. *Salud Uninorte*. 2016;32(1):25–34.
34. Martínez MAG, Díaz RF de J, Beltrán-Miranda CP, González RJG, Munguía HLM, Venancio LDMe. Pre-exposure to sweeteners on glucose and sucralose consumption. *Rev Mex Análisis la Conduct*. 2010;2(36):143–53.
 35. Torregrossa A-M, Loney GC, Smith JC, Eckel LA. Examination of the perception of sweet- and bitter-like taste qualities in sucralose preferring and avoiding rats. *Physiol Behav*. 2015;140:96–103.
 36. De Jong JW, Vanderschuren LJ, Adan RA. The mesolimbic system and eating addiction: what sugar does and does not do. *Curr Opin Behav Sci*. 2016;9:118–25.
 37. Vallverdú SJ. La Difícil Consecución de la Evidencia Científica: La Evaluación de Riesgos de la Sacarina. *Redes*. 2005;11(21):77–118.
 38. Lynch WC. Opiate blockade inhibits saccharin intake and blocks normal preference acquisition. *Pharmacol Biochem Behav*. 1986;24(4):833–6.
 39. Booth DA, Quartermain D. Taste sensitivity of eating elicited by chemical stimulation of the rat hypothalamus. *Psychon Sci*. 1965;3(1–12):525–6.
 40. Peet M. Nutrition and schizophrenia: beyond omega-3 fatty acids. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids*. 2004;70(4):417–22.
 41. Torres SJ, Nowson CA. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition*. 2007;23(11–12):887–94.
 42. Fitch C, Keim KS, Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Use of Nutritive and Nonnutritive Sweeteners. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(5):739–58.
 43. Brown RJ, de Banate MA, Rother KI. Artificial Sweeteners: A systematic review of metabolic effects in youth. *Int J Pediatr Obes*. 2010;5(4):305–12.
 44. King NA, Appleton K, Rogers PJ, Blundell JE. Effects of sweetness and energy in drinks on food intake following exercise. *Physiol Behav*. 1999;66(2):375–9.
 45. Fowler A, Goralczyk R, Kilpert C, Mayne-Mechan A, Mussler B, Wyss A. U.S. Patent Application No. 12/745,421. U.S.; No. 12/745,421, 2011.
 46. O’Sullivan AJ, Pigat S, O’Mahony C, Gibney MJ, McKeivitt AI. Predictive modelling of the exposure to steviol glycosides in Irish patients aged 1–3 years with phenylketonuria and cow’s milk protein allergy. *Food Addit Contam Part A*. 2018;35(1):40–8.

Fuente de financiamiento: La **Academia Mexicana de Neurología** obtuvo financiamiento no condicionado para fines logísticos de Heartland Consumer Products de México y el Instituto de Bebidas de Coca-Cola de México. La agenda científica, la discusión y las conclusiones emitidas en este documento fueron determinadas con autonomía y redactadas de manera independiente por los integrantes del grupo de trabajo.



Revista Mexicana de Neurociencia, 2018; 19,6(Suplemento): 1-60
www.revmexneuroci.com

Diseño por:



**Design
Cortex**
designcortex.mx