



## Artículo Especial

### Edulcorantes no calóricos en la mujer en edad reproductiva: documento de consenso *Non-caloric sweeteners in women of reproductive age – A consensus document*

René Bailón Uriza<sup>1</sup>, José Antonio Ayala Méndez<sup>2</sup>, Brian M. Cavagnari<sup>3</sup>, Cuauhtémoc Celis González<sup>4</sup>, Rubén Chapa Tellez<sup>5</sup>, Jesús Chávez Brambila<sup>6</sup>, Alan Espinosa-Marrón<sup>7</sup>, Josefina Lira Plascencia<sup>8</sup>, Mardia Guadalupe López Alarcón<sup>9</sup>, Rebeca López García<sup>10</sup>, Juan de Dios Maldonado Alvarado<sup>11</sup>, Fernanda Molina-Segui<sup>7</sup>, Javier Montoya Cossio<sup>12</sup>, Jorge Méndez Trujque<sup>13</sup>, Victorina Nolasco Morán<sup>14</sup>, Eduardo Sirahuén Neri Ruz<sup>15</sup>, Antonio Erasto Peralta Sánchez<sup>16</sup>, Martín Tulio Santa Rita Escamilla<sup>17</sup>, Gilberto Tena Alavez<sup>8</sup>, Pilar Riobó Serván<sup>18</sup> y Hugo Laviada-Molina<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México, México. <sup>2</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia, Medicina Materno-Fetal. Hospital Médica Sur. Ciudad de México, México. <sup>3</sup>Carrera de Nutrición. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Católica Argentina. Argentina. <sup>4</sup>Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia. Ciudad de México, México. <sup>5</sup>Hospital Español. Ciudad de México, México. <sup>6</sup>Colegio Mexicano de Ginecología y Obstetricia (COMEGO) y Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología AC (FEMECCOG). Ciudad de México, México. <sup>7</sup>Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Marista de Mérida. Mérida, México. <sup>8</sup>Hospital Ángeles del Pedregal. Ciudad de México, México. <sup>9</sup>Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México. <sup>10</sup>Logre International Food Science Consulting. Ciudad de México, México. <sup>11</sup>Hospital San José y Centro Médico Metropolitano. Monterrey, México. <sup>12</sup>Hospital Henri Dunant y Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Cuernavaca, México. <sup>13</sup>Hospital Galenia. Cancún, México. <sup>14</sup>Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología. Ciudad de México, México. <sup>15</sup>Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Ciudad de México, México. <sup>16</sup>Consultorio privado. Puebla, México. <sup>17</sup>Hospital Médica Sur. Ciudad de México, México. <sup>18</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid, España.

### Resumen

Los edulcorantes no calóricos (ENC) son aditivos de alimentos que se utilizan para sustituir azúcares y potencialmente para reducir la ingesta energética. Existe un debate científico en torno a los beneficios reales de su uso. Los ENC son sustancias ampliamente evaluadas en la literatura científica. Su seguridad es revisada por las agencias regulatorias internacionales del campo de la salud. Los profesionales de la salud y los consumidores con frecuencia carecen de educación e información rigurosa, objetiva y sustentada en la evidencia científica y el juicio clínico sobre el uso de aditivos en los alimentos.

Los ENC se han empleado como sustitutos de la sacarosa, en especial por las personas con diabetes mellitus y obesidad. Sin embargo, se han planteado inquietudes relacionadas con su posible asociación con el parto pretérmino y con su uso durante el embarazo y la lactancia, ante la posibilidad de consecuencias metabólicas o de otra índole en la madre o en el neonato.

Este análisis de la evidencia en ginecología y obstetricia presenta una revisión que intenta responder a preguntas que habitualmente se hacen al respecto los profesionales de la salud y sus pacientes.

En este documento se evalúan diversas publicaciones científicas bajo el tamiz de la medicina basada en la evidencia y del marco regulatorio para aditivos de alimentos con el fin dilucidar si el uso de ENC en las mujeres durante las etapas críticas del embarazo y la lactancia supone o no un posible riesgo.

### Abstract

Non-nutritive sweeteners (NNS) are food additives that have been used as a possible tool to reduce energy and sugar intake. There is a scientific debate around the real benefits of their use. NNS are substances widely evaluated in the scientific literature. Their safety is reviewed by international regulatory health agencies. Health professionals and consumers often lack education and objective information about food additives based on the best scientific evidence.

NNS have been used as a substitute for sucrose, especially by people with diabetes mellitus and obesity. However, concerns related to their possible association with preterm birth have been raised, and also with their use during pregnancy and lactation because of the possibility of metabolic or other consequences in both the mother and offspring.

This analysis of the evidence in gynecology and obstetrics presents a review of the most commonly asked questions regarding this matter by health professionals and their patients.

This document evaluates a diversity of scientific publications under the sieve of evidence-based medicine and the regulatory framework for food additives to elucidate whether the use of NNS in women in these critical stages of pregnancy and breastfeeding represents a potential risk.

#### Palabras clave:

Edulcorantes no calóricos. Endulzantes artificiales. Embarazo. Lactancia. Diabetes gestacional. Riesgo obstétrico.

#### Keywords:

Non-nutritive sweeteners. Artificial sweeteners. Pregnancy. Breastfeeding. Gestational diabetes. Obstetric risk.

Recibido: 19/09/2019 • Aceptado: 12/11/2019

Bailón Uriza R, Ayala Méndez JA, Cavagnari BM, Celis González C, Chapa Tellez R, Chávez Brambila J, Espinosa-Marrón A, Lira Plascencia J, López Alarcón MG, López García R, Maldonado Alvarado JD, Molina-Segui F, Montoya Cossio J, Méndez Trujque J, Nolasco Morán V, Sirahuén Neri Ruz E, Peralta Sánchez AE, Santa Rita Escamilla MT, Tena Alavez G, Riobó Serván P, Laviada-Molina H. Edulcorantes no calóricos en la mujer en edad reproductiva: documento de consenso. *Nutr Hosp* 2020;37(1):211-222

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.2870>

#### Correspondencia:

Hugo Laviada Molina. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Marista de Mérida. Periférico Norte; Tablaje catastral 13941, Carretera Mérida-Progreso. C.P. 97300 Mérida, Yucatán, México  
e-mail: [hlaviada@marista.edu.mx](mailto:hlaviada@marista.edu.mx)

## INTRODUCCIÓN

El presente es un trabajo generado por especialistas de diversas instituciones. Fue realizado por un grupo de líderes de opinión en ginecología y obstetricia (GGO) de México, junto con otros expertos nacionales e internacionales en aditivos alimentarios, y trata de la utilización de los edulcorantes no calóricos (ENC), considerando en particular las etapas del embarazo y la lactancia. El objetivo principal de esta publicación es orientar sobre el uso de estos aditivos a los profesionales que prestan servicios de salud y nutrición a mujeres en edad reproductiva.

Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ENSANUT 2016 (1), la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en los adultos de más de 20 años era del 72,5 %, siendo más alta en el sexo femenino. En los adolescentes de entre 12 y 19 años dicha prevalencia era del 36,3 %. En cuanto a la obesidad abdominal, la prevalencia era mayor en las mujeres que en los hombres (87,7 % vs. 65,4 %).

Se estima que más del 40 % de las mujeres sobrepasan los lineamientos del Instituto de Medicina (IOM) para la ganancia de peso gestacional (GPG). Las mujeres con exceso de GPG muestran una elevación del riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, diabetes gestacional y permanencia del peso ganado en el posparto. Adicionalmente, el aumento excesivo de peso durante el embarazo genera un incremento del riesgo de parto pretérmino y de neonatos pequeños para su edad gestacional.

Se calcula que en Latinoamérica más del 60 % de las mujeres embarazadas presentan sobrepeso u obesidad. En ellas, el exceso de GPG es aún mayor. En la población de origen latinoamericano de Estados Unidos se ha reportado un exceso de GPG hasta en el 75 % de las mujeres que inician su gestación con obesidad, y hasta en el 52 % de las embarazadas con sobrepeso (2,3).

Según las encuestas nacionales (1), existe en México una elevada ingesta de alimentos con alto contenido en azúcares cuyo consumo habitual y excesivo aumenta los riesgos de enfermedades crónicas.

Por tanto, un incremento de peso que no rebase los límites recomendados para el embarazo es muy relevante para disminuir las complicaciones y la comorbilidad durante la gestación y el parto. La utilización de ENC parecería ser una alternativa para evitar un exceso en el ingreso de calorías provenientes del azúcar añadido.

En la Norma Oficial Mexicana NOM 015-SSA2-2010 se recomienda reducir o evitar el consumo de azúcares y se considera a los ENC de la siguiente manera: "los edulcorantes no calóricos son endulzantes potentes, su aporte energético es mínimo y no afectan a los niveles de insulina o glucosa en el suero; por ejemplo, sacarina, aspartamo, acesulfamo-K, sucralosa, etc." Esta norma no menciona contraindicaciones para el uso de ENC ni en los adultos, ni durante el embarazo, ni en los niños o adolescentes (4).

El presente documento es producto del consenso de un equipo multidisciplinario de salud, interesado en las repercusiones que el consumo de ENC podría tener en las diversas etapas de la vida de la mujer.

## MÉTODOS

El grupo interinstitucional que integró el presente documento fue conformado por especialistas del GGO, así como por nutriólogos clínicos, toxicólogos e investigadores de otras disciplinas con experiencia en aditivos alimentarios.

Para este trabajo se realizó una búsqueda extensa de la evidencia científica publicada para responder preguntas sobre el consumo de ENC, con enfoque en la mujer en edad reproductiva. Se sintetiza el resultado del trabajo grupal, en el cual se realizaron preguntas estructuradas con sus respectivas respuestas. En estas se incluye una conclusión con evaluación de la calidad de la evidencia.

Las preguntas estructuradas se presentan a continuación:

- En mujeres gestantes, ¿el consumo de ENC podría favorecer el parto pretérmino?
- El consumo de ENC durante el embarazo, ¿podría predisponer al desarrollo de alergias en los hijos?
- En mujeres en etapa de lactancia que consumen ENC, ¿se encuentran estos presentes en la leche materna?
- En mujeres gestantes, ¿el consumo de ENC puede propiciar modificaciones del peso corporal?
- El consumo de ENC en mujeres embarazadas, ¿puede inducir el desarrollo de diabetes gestacional o alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono?
- El consumo de ENC en mujeres gestantes, ¿puede favorecer el desarrollo de malformaciones congénitas en el feto?

Para dar respuesta a dichas preguntas se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed. Se encontraron 435 artículos, de los cuales se incluyeron 81 estudios, eliminándose 297 trabajos que no contestaban directamente las preguntas estructuradas o no cumplían con los elementos de calidad requeridos.

Los estudios en los cuales se basa cada una de las conclusiones de este documento se clasificaron de acuerdo con su nivel de evidencia (Tabla I) a través del sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (5).

Este *software* permite analizar los sesgos existentes en cada estudio, así como también el diseño del mismo. Con base en lo anterior, se realiza un análisis de acuerdo con la calidad de la evidencia agrupada para cada conclusión y se asigna una calificación. Seguidamente se despliega el trabajo de evaluación y se reportan las conclusiones de los temas analizados. Al final de cada rubro se presenta la posición consensuada derivada de la mesa de análisis.

## GENERALIDADES Y METABOLISMO DE LOS EDULCORANTES NO CALÓRICOS

Los organismos regulatorios de México toman en cuenta como base para el proceso de evaluación de los aditivos de alimentos los análisis de riesgo publicados por entidades internacionales tales como el Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la Organización Mundial de la Salud (OMS),

**Tabla I. Significado de los niveles de calidad de la evidencia**

Calidad de la evidencia	Definición
Alta	Hay una confianza alta en que el estimador del efecto se encuentre muy cercano al efecto real
Moderada	Hay una confianza moderada en el estimador del efecto: es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real pero existe la posibilidad de que haya diferencias sustanciales
Baja	La confianza en el estimador del efecto es baja: el estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente del efecto real
Muy baja	Hay una confianza muy baja en el estimador del efecto: es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente del efecto real

Adaptado del GRADE Working Group [último acceso 8 de abril de 2019]. Disponible en <http://www.gradeworkinggroup.org>

la Food and Drug Administration (FDA) y la European Food Safety Authority (EFSA). Con el sustento de los estudios toxicológicos se toma en cuenta la evaluación de la exposición específica para la población mexicana con el objeto de tomar decisiones de gestión de riesgo que culminen en la aprobación (en su caso) del compuesto y en la publicación de las categorías donde se puede utilizar, así como los límites específicos de cada categoría (6,7).

Los edulcorantes no nutritivos se consideran aditivos alimentarios. De acuerdo con la Ley General de Salud de México (8), un aditivo es cualquier sustancia permitida que, sin tener propiedades nutritivas, se incluya en la formulación de productos y actúe como estabilizante, conservador o modificador de sus características organolépticas para favorecer ya sea su estabilidad, su conservación, su apariencia o su aceptabilidad. Por su parte, el Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios (9) define edulcorante no nutritivo como aquella 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 por el que se determinan los aditivos y coadyuvantes en alimentos, bebidas y suplementos alimenticios, su uso y disposiciones sanitarias (8). Estos compuestos están aprobados para muchas aplicaciones en alimentos, bebidas, suplementos alimenticios y bebidas alcohólicas.

Todos los compuestos aprobados han pasado por un riguroso proceso de aprobación para asegurar su inocuidad en las condiciones de uso. A nivel internacional, el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA, por sus siglas en inglés) se encarga de evaluar la inocuidad y/o el riesgo de los aditivos alimentarios, los coadyuvantes de la elaboración, los aromatizantes, los residuos de medicamentos veterinarios en productos animales, los contaminantes y las toxinas naturales. Así mismo, evalúa la exposición y publica especificaciones y métodos analíticos (10).

Como parte de la evaluación de un aditivo alimentario, el comité establece una Ingestión Diaria Admisibles (IDA) y la define de la siguiente manera: "para un ser humano, expresado con base en el peso corporal, es la cantidad de aditivo alimentario que se puede tomar a diario como parte de la dieta, aun durante toda la vida, sin riesgo" (10,11). La IDA es un estimado conservador que incorpora un factor de seguridad considerable. Para calcularla se toman los resultados de los estudios toxicológicos en animales y,

si es el caso, en seres humanos y se estima tomando un factor de seguridad que generalmente es de 100. Los estudios toxicológicos se usan para determinar el nivel máximo de aditivo en la dieta donde no se observa ningún efecto (NOEL, por sus siglas en inglés). El NOEL dividido entre el factor de seguridad determina la IDA. Por lo tanto, la IDA es la dosis en la que no se observa ningún efecto, dividida entre un factor de seguridad de 100. Por ejemplo, si durante la evaluación toxicológica se determina que el NOEL es de 1000 mg/kg, entonces, dividido entre 100, se obtiene que la IDA de ese compuesto en particular es de 10 mg/kg de peso corporal por día (12,13). Cabe aclarar que la IDA no representa un nivel máximo de ingestión diaria y no debe considerarse como un punto específico a partir del cual un compuesto es tóxico, ya que el valor está basado en una exposición crónica a lo largo de toda una vida, dividida por un factor de seguridad.

Los ENC aprobados en México son: acesulfamo K, advantamo, aspartamo, acesulfamo, ciclamatos, glucósidos de esteviol, neotamo, neohesperidina dihidrochalcona, sacarina y sus sales, sucralosa y alulosa. Recientemente se aprobaron advantamo y alulosa, los cuales no se incluyeron en este documento (14).

El *aspartamo* es 200 veces más dulce que el azúcar. Este edulcorante se comercializa comúnmente en sobres de color azul. El aspartamo es el éster metílico del dipéptido formado por los aminoácidos fenilalanina y ácido aspártico. Se metaboliza en los aminoácidos que lo componen. Las personas con fenilcetonuria no pueden metabolizar la fenilalanina y deben evitar el aspartamo, así como otros alimentos que contengan altas concentraciones de proteínas con este aminoácido. Se utiliza como edulcorante de mesa y se añade a una gran variedad de alimentos comerciales, como cereales industrializados, refrescos, postres, dulces y goma de mascar. El aspartamo pierde su dulzura al calentarse y no es adecuado para hornear. Un sobre comercial de aspartamo puede contener también dextrosa y/o maltodextrina (mezcla de polímeros de glucosa) (15).

El *acesulfamo de potasio* (acesulfamo-K) es un ENC 200 veces más dulce que el azúcar de mesa. En altas concentraciones, el acesulfamo-k tiene un sabor ligeramente amargo, como la sacarina. Su estructura química es la sal potásica del 6-metil-1,2,3-oxatiazín-4(3H)-ona-2,2-dióxido. Se utiliza más comúnmente para la preparación de bebidas a nivel industrial y en combinación con el aspartamo, ya que potencia y estabiliza el sabor (16).

La *sucralosa* se descubrió en Inglaterra en 1976 y se autorizó su consumo en 1998. Es 600 veces más dulce que el azúcar y es estable a diversas temperaturas, por lo que se puede utilizar en bebidas frías o calientes y también para productos horneados. El sobre comercial es generalmente de color amarillo. Como todos los sobres de edulcorantes de mesa, contiene además de sucralosa una mezcla de dextrosa y maltodextrina como vehículos, por lo que puede llegar a aportar aproximadamente 4 kilocalorías por sobre (16,17).

La *estevia* (glucósidos de esteviol) se obtiene de una planta (*Stevia rebaudiana* Bertoni) de cuyas hojas se obtienen extractos que son hasta 300 veces más dulces que el azúcar. El esteviósido y el rebaudiósido A son dos de los glucósidos dulces presentes en sus hojas. El esteviósido consta de una molécula de esteviol en la que el átomo de hidrógeno inferior se sustituye con una molécula de  $\beta$ -D-glucosa y el hidrógeno superior se sustituye con dos moléculas de  $\beta$ -D-glucosa. Los experimentos en roedores demostraron que dosis elevadas de esteviósido crudo reducen la producción de esperma en los machos y disminuyen la producción de crías en las hembras. Sin embargo, estos efectos no se observan en los estudios de extractos purificados (> 95 %) de glucósidos de esteviol. En diciembre de 2008, la FDA aprobó la comercialización de los extractos de gran pureza (> 95 %) para uso general (18). La estevia se vende en sobres comerciales de color verde con blanco, aunque los paquetes no contienen solamente glucósido de esteviol sino que, en algunas presentaciones, se añade eritritol, un polialcohol bajo en calorías, y pueden encontrarse otros azúcares o maltodextrina, así como sabores naturales y, en algunos casos, otros ENC como la sucralosa. El uso de las hojas de estevia y sus extractos crudos no están autorizados como endulzantes comerciales debido a que las hojas contienen otros compuestos con potencial efecto medicinal o bien una variedad de moléculas cuya toxicidad no se ha estudiado completamente (19).

La *sacarina* se descubrió en 1879 y es el ENC más antiguo (20). Se comercializa comúnmente en sobres de color rosa. La sacarina es 300 veces más dulce que la sacarosa pero tiene un resabio final amargo. El uso de la sacarina aumentó durante la Primera Guerra Mundial debido a la escasez de azúcar y, después de la década de 1960, en relación al incremento de la producción de alimentos bajos en kilocalorías. La sacarina se utiliza para endulzar bebidas, dulces, medicinas y pastas dentales, pero no para hornear porque es inestable a temperaturas altas. En 1972, el Departamento de Agricultura de Estados Unidos propuso prohibir su uso cuando una investigación mostró que altas dosis de sacarina habían aumentado la incidencia del cáncer de vejiga en ratas (21). Aunque la venta de la sacarina no se prohibió, se obligó a que los productos con sacarina llevaran una advertencia, diciendo que la sacarina "podría causar cáncer en animales de laboratorio". En el año 2000, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) retiraron la sacarina de la lista de carcinógenos y también el requisito de la advertencia, tras revisarse errores metodológicos en los estudios que la asociaban a carcinogenicidad (22). Hoy en día, la sacarina continúa estando autorizada en el mercado. Los ingredientes acompañantes en las preparaciones comerciales en sobres son la dextrosa y pequeñas cantidades de antiaglomerantes.

El *ciclamato* es de 30 a 50 veces más dulce que el azúcar. Es la sal de sodio o calcio del ácido cicláamico (ácido ciclohexilsulfámico). No se utiliza en Estados Unidos, aunque se comercializa en Europa y otros países de Latinoamérica. En Estados Unidos, a partir de un estudio donde, junto con la sacarina, se asoció al cáncer de vejiga, se retiró su autorización de uso. En diversas evaluaciones posteriores se determinó que los estudios que habían relacionado a estos dos ENC con la carcinogenicidad tenían errores metodológicos considerables, y en nuevas investigaciones se determinó la ausencia de carcinogenicidad. Posteriormente se hizo una reevaluación, autorizándose su uso tras disiparse las dudas metodológicas y reconsiderándose la aprobación de su seguridad, por lo que está aprobado en Europa y en el *Codex Alimentarius*. Sin embargo, en EUA no se sometió de nuevo a la reaprobación por la FDA. Por tanto, su consumo a nivel mundial se considera seguro pero, al no haber interesados en realizar el trámite ante la agencia estadounidense, no se comercializa en ese país (23).

Una observación relevante para este documento es la sugerencia consensuada por la mayoría de las organizaciones científicas de ginecología y obstetricia: que la sacarina se evite durante el embarazo. Esto es debido a que, en roedores, alcanza a depositarse en la placenta, y se ha reportado que el ciclamato permanece en los tejidos del feto por más tiempo que en los adultos, por lo que eventualmente podría sobrepasar la IDA. De igual manera, su consumo en roedores gestantes se ha asociado a bajo peso al nacer en las crías, generando una sugerencia de evitar el consumo de este ENC en el embarazo (24,25). A pesar de ello, no se ha demostrado que la sacarina o el ciclamato causen efectos nocivos en los seres humanos durante este estado fisiológico, ni que se asocien a malformaciones congénitas. Sin embargo, es de notarse que todos los endulzantes nutritivos y los ENC aprobados para su uso comercial en el *Codex Alimentarius* FAO/OMS lo están para todas las etapas de la vida de ambos géneros, incluidas las mujeres embarazadas y lactantes.

## EDULCORANTES NO CALÓRICOS EN LA POBLACIÓN GINECOLÓGICA

Debido a los aspectos éticos de la investigación que involucra a mujeres embarazadas o en etapa de lactancia, la información de tipo experimental en seres humanos es escasa. Por este motivo, las evidencias sobre su seguridad durante estas etapas de la vida se basan principalmente en estudios observacionales o bien en trabajos realizados en animales que han sido evaluados por la FDA, la EFSA y la FAO/OMS a través de JECFA (7,26,27).

## EN MUJERES GESTANTES, ¿EL CONSUMO DE ENC PODRÍA FAVORECER EL PARTO PRETÉRMINO?

Diversas organizaciones regulatorias internacionales (JECFA, EFSA y FDA) han avalado la inocuidad de los ENC, dentro de los

límites de la IDA establecida para cada compuesto, en términos de carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad y toxicidad reproductiva y para el desarrollo.

Al menos 2 estudios observacionales han sugerido un incremento del riesgo de parto pretérmino asociado al consumo de ENC. En 2010, Halldorsson y colaboradores (28) evaluaron la relación entre bebidas con ENC durante el embarazo y el riesgo de parto prematuro (< 37 semanas) en una cohorte de 59.334 mujeres danesas. El estudio separó el consumo de bebidas "carbonatadas" del de bebidas "no carbonatadas". Hubo un total de 2739 partos pretérmino.

El estudio arrojó como resultado una razón de momios (OR) de 1,78 (IC: 1,19-2,66) para las mujeres que consumían  $\geq 4$  porciones al día de bebidas carbonatadas con ENC, y de 1,29 (IC: 1,05-1,59) en el mismo rango de consumo para las bebidas no carbonatadas con ENC (105 casos). Como puede apreciarse, la asociación fue más fuerte en las bebedoras de refrescos carbonatados que en las de refrescos no carbonatados.

En los datos basales de las mujeres participantes se puede apreciar una mayor frecuencia de obesidad, tabaquismo, menor nivel socioeconómico y multiparidad en las mujeres con mayor consumo de bebidas con ENC. Estos elementos podrían ser factores de confusión ya que todos ellos están también asociados al parto pretérmino. Sin embargo, los autores alertan sobre la posibilidad de que los ENC pudieran tener algún papel en el adelanto de la fecha del nacimiento en las mujeres que más consumen bebidas con ENC.

Es posible que aquellas mujeres que tuvieron un mayor aumento de peso durante el embarazo pudieran estar más predispuestas a consumir bebidas endulzadas con ENC y generar un factor de confusión. Debido a que solamente el parto prematuro inducido médicamente se asoció a la ingesta de bebidas con ENC, es factible que aquellas mujeres que ganaron peso excesivo y cuyos bebés fueran macrosómicos pudieran haber sido más susceptibles a desarrollar un parto pretérmino inducido médicamente.

En 2012, Englund-Ogge y su grupo de trabajo (29) también estudiaron la posible relación entre el consumo de bebidas (endulzadas con sacarosa y con ENC) y los partos pretérmino. La cohorte fue de 60.761 mujeres noruegas. En total se presentaron 3281 partos prematuros (< 37 semanas), lo que corresponde al 5,4 % de todos los partos, de los que la gran mayoría fueron partos prematuros tardíos (34 a 37 semanas).

Una vez hechos los ajustes de las variables de confusión, la razón de momios (OR) del consumo de bebidas con ENC pierde significación estadística en casi todos los niveles de consumo de bebidas con ENC. Adicionalmente, la presencia del riesgo de parto pretérmino parece no seguir una relación lineal dosis-respuesta, ya que al incrementarse el número de bebidas con ENC no se incrementa simultáneamente el riesgo de manera lineal, como se muestra a continuación: a) OR de 1,01 para < 1 porción a la semana; b) de 1,09 para 1 a 6 porciones a la semana; c) de 1,20 para 1 porción al día; d) de 1,01 para 2 a 3 porciones al día, y e) de 1,12 para  $\geq 4$  porciones al día.

Los criterios de Hill (30) para inferir un efecto en los estudios observacionales establecen que, además de la fuerza de

la asociación, deben poder apreciarse un incremento del riesgo en relación a la dosis, la presencia de consistencia con respecto a otros estudios y la influencia de la temporalidad en relación a la aparición del desenlace estudiado. A raíz del análisis de estos criterios no encontramos en ambos estudios una relación consistente con el incremento de la dosis; en relación a la temporalidad, los partos pretérmino solo parecieron incrementarse en las etapas tardías y cuando fueron médicamente inducidos. Cuando se eliminan las variables confundidoras, el riesgo tiende a disiparse.

Al analizar un metaanálisis de ambos estudios, La Vecchia menciona que: "Cuando se combinaron los hallazgos principales de los dos estudios, el riesgo fue de 1,25 para  $\geq 4$  porciones al día de bebidas bajas en calorías, y de 1,23 para  $\geq 4$  porciones al día de bebidas azucaradas"; además, "el metaanálisis no muestra evidencia de que las bebidas bajas en calorías tengan un impacto en el parto prematuro, al menos en comparación con las bebidas azucaradas" (31).

## Conclusión del grupo de trabajo

La evidencia disponible es limitada ya que: a) no hay ensayos clínicos controlados que puedan establecer una relación causa-efecto entre el consumo de ENC durante el embarazo y el desenlace de parto prematuro; y b) los resultados de los estudios observacionales no son concluyentes. Calidad de la evidencia: baja.

## EL CONSUMO DE ENC DURANTE EL EMBARAZO, ¿PODRÍA PREDISPONER AL DESARROLLO DE ALERGIAS EN LOS HIJOS?

Existe inquietud entre los profesionales de la salud sobre la posibilidad de que los aditivos alimentarios en general, y los ENC en particular, puedan generar respuestas alérgicas. Un estudio evaluó la ingesta durante el embarazo de bebidas con ENC en una cohorte de mujeres embarazadas ( $n = 60.466$ ) y el desarrollo de asma o rinitis alérgica en los lactantes a los 18 meses de edad. Se encontró que en los hijos de las madres con mayor ingesta de bebidas con ENC era más probable (OR = 1,23; IC 95: 1,13-1,33) el diagnóstico de asma que en los hijos de las madres que habían consumido bebidas endulzadas con sacarosa. Igualmente, las gestantes que consumían bebidas con ENC tuvieron mayor probabilidad de que a sus hijos se les detectara asma a los siete años de edad (OR = 1,30; IC 95: 1,01-1,66). Para el caso de la rinitis alérgica autorreportada no se encontró esta asociación (31). Sin embargo, varios estudios directos de alergenidad en niños con ENC han arrojado resultados negativos, por lo que la plausibilidad biológica es débil (32). En una búsqueda intencionada de sustancias y aditivos que se han identificado como haptenos, tampoco se encuentran enlistados en general, ni en particular, ninguno de estos aditivos (33).

## Conclusión del grupo de trabajo

La mayoría de los estudios no han corroborado una relación causal entre los ENC y las alergias en los niños. Las sociedades médicas que estudian la inmunogenicidad o las alergias no reconocen este tipo de aditivos no calóricos como alérgenos comunes. Sin embargo, evidencias observacionales aisladas parecen sugerir lo contrario, por lo que se hacen necesarios estudios con un diseño que permita contestar directamente la interrogante. Graduación de la calidad de la evidencia: baja.

## EN MUJERES EN ETAPA DE LACTANCIA QUE CONSUMEN ENC, ¿SE ENCUENTRAN ESTOS PRESENTES EN LA LECHE MATERNA?

Hasta hace unos años la sacarina era el único ENC reportado en la leche materna. En el año 2015, Sylvetsky y colaboradores (34) realizaron un estudio recolectando muestras de leche materna de 20 voluntarias lactantes. En 13 de las 20 muestras de las participantes (65 %) se encontró sacarina, sucralosa y acesulfamo-K. No se detectó aspartamo. Los autores concluyen que “estos

datos indican que los ENC son frecuentemente ingeridos por los lactantes, por lo que son necesarios estudios clínicos prospectivos para determinar si la exposición temprana a estos a través de la leche materna puede tener implicaciones clínicas”.

Nuestro grupo de trabajo revisó a detalle el estudio, observando falta de rigor en el método analítico y estadístico. Se reporta una muestra única y no al menos por duplicado. Los autores no correlacionan la cuantificación del aditivo encontrado en la leche materna con la IDA de cada ENC para así poder calcular la potencial exposición real a los bebés y compararla con los estudios toxicológicos en los que se basa la inocuidad del compuesto. Por otro lado, en la discusión del estudio no se toman en cuenta la farmacocinética y el metabolismo de cada compuesto, no explicándose cómo compuestos como la sucralosa pudieron detectarse en la leche materna dadas sus características fisicoquímicas, pues no se absorbe por el intestino de manera significativa, difícilmente atraviesa membranas y se excreta predominantemente en las heces fecales.

La tabla II ejemplifica la cantidad de leche materna que tendría que ser ingerida diariamente por lactantes de diferente peso para alcanzar los niveles previstos por la IDA de cada uno de los ENC reportados en la leche materna. En este caso se toma en cuenta

**Tabla II.** Cantidad estimada de leche materna que debería consumir un niño para llegar a la IDA (peso corporal/día) de acuerdo con la concentración de ENC reportada por Sylvetsky y cols. (34)

Edulcorante	IDA (mg/kg pc)*	Características ADME†	Concentración reportada por Sylvetsky y cols. (mg/l)	Peso corporal (kg)		Cantidad máxima de ENC (mg) que podría consumir en un día de acuerdo con la IDA (IDA x peso corporal)	Equivalente en litros de leche materna (l/día)
Sucralosa	15	No se absorbe fácilmente, se excreta principalmente sin cambios. No atraviesa barrera hematoencefálica‡	0,04	Niña de 0 meses. Percentil 1	2,3	34,5	862,5
				Niño de 12 meses. Percentil 99	12,4	186	4650
Acesulfame K	15	Se absorbe a la circulación sistémica, se elimina sin cambios. Puede atravesar membranas, por lo que es posible que se encuentre en las dosis reportadas	2,22	Niña de 0 meses. Percentil 1	2,3	34,5	15,54
				Niño de 12 meses. Percentil 99	12,4	186	83,78
Sacarina	5	Se absorbe a la circulación sistémica, se elimina sin cambios. Puede atravesar membranas, por lo que es posible que se encuentre en las dosis reportadas	1,42	Niña de 0 meses. Percentil 1	2,3	11,5	8,09
				Niño de 12 meses. Percentil 99	12,4	62	43,66

\*JECFA. †(69) Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Res* 2016;74(11):670-89. ‡(70) Bagga P, Haris M, D'Aquila K, Wilson NE, Marincola FM, Schnall MD, et al. Non-caloric sweetener provides magnetic resonance imaging contrast for cancer detection. *J Transl Med* 2017;15(1).

la concentración de cada ENC en leche materna reportada por Sylvetsky, la cantidad máxima de ENC que podría consumir un lactante de acuerdo con la IDA y el peso corporal tomado de las tablas de crecimiento de la OMS.

En relación a este mismo estudio ha de tomarse en cuenta que la leche materna contiene aproximadamente un 7 % de lactosa, por lo que las cantidades mínimas de ENC encontradas probablemente no alcancen a generar modificaciones en el umbral del dulzor, aunque en soluciones de agua pura y edulcorante solo pudieran tener un sabor dulce perceptible.

Sin desestimar la aportación del trabajo de Sylvetsky, era necesario contar con estudios de mejor calidad analítica para corroborar o no la presencia y la concentración de los ENC detectados tomando en cuenta las características metabólicas de cada compuesto, así como los alcances en los patrones de consumo real de los lactantes.

Muy recientemente se ha publicado un estudio del mismo grupo donde los ensayos son por triplicado y con espectrometría de masas (35). En resumen, en él se determinó la farmacocinética de la sucralosa y del acesulfamo-K en la leche después de la ingestión materna de una bebida carbonatada dietética. Treinta y cuatro mujeres que amamantaban exclusivamente (14 de peso normal y 20 obesas) consumieron 355 ml (1 lata) de bebida endulzada con 68 mg de sucralosa y 41 mg de acesulfamo-K antes de una comida estandarizada para el desayuno. La ingesta habitual de ENC se evaluó mediante un cuestionario de dieta. La leche materna se recogió de la misma mama antes de la ingestión de bebidas y cada hora durante 6 horas. Los ENC se midieron por triplicado por espectrometría de masas.

Las concentraciones pico de sucralosa y acesulfamo-K después de la ingestión del refresco de dieta variaron de 4,0 a 7387,9 ng/ml (pico mediano de 8,1 ng/ml) y de 299,0 a 4764,2 ng/ml (pico mediano de 945,3 ng/ml), respectivamente. Al hacer las conversiones a mg/l se obtiene que las concentraciones del pico mediano de sucralosa (0,0081 mg/l) y de acesulfamo-K (0,9453 mg/l) representan cifras aun de menor magnitud que las reportadas previamente. Ello implicaría que, para alcanzar cifras cercanas a la IDA, se requeriría que los lactantes consumieran aun una mayor cantidad de leche materna que la representada en la tabla II. Sin embargo, es de hacerse notar que, en al menos una mujer en el estudio más reciente, se observaron concentraciones de sucralosa extremadamente altas en la leche materna, por lo que los autores consideran que, en estos casos extremos, ello podría tener implicaciones con respecto al dulzor de la leche y la preferencia por el sabor dulce de los lactantes. Sería importante determinar si la diferencia de dulzor es significativa tomando en cuenta el dulzor natural por el contenido de lactosa en la leche materna (36,37).

Por otro lado, es importante considerar que, durante la lactancia, las necesidades nutricionales de la madre son superiores a las del embarazo. Para producir 1 litro de leche materna se requieren aproximadamente 700 kilocalorías, por lo que la recomendación nutricional en esta etapa no es habitualmente de restricción energética (38). Más bien, la recomendación es incrementar el aporte energético en aproximadamente 500 kilocalorías

(39). Sin embargo, si la mujer en etapa de lactancia presenta sobrepeso, obesidad o diabetes, podría utilizar eventualmente edulcorantes no calóricos para sustituir azúcares.

## Conclusión del grupo de trabajo

Los estudios transgeneracionales en animales que sustentan los dictámenes de las agencias regulatorias internacionales han permitido generar la opinión científica de su seguridad en cualquier etapa de la vida, incluyendo la lactancia. La información disponible en relación a la presencia y concentración de ENC en la leche materna aún es escasa e insuficiente. No obstante, recientemente se ha demostrado la presencia de algunos edulcorantes en la leche materna. Nuestra evaluación es que la concentración de ellos representa potenciales niveles de ingesta para los lactantes en un rango inferior a la IDA. Se puede inferir con la evidencia más reciente que, excepcionalmente, en algunas mujeres la presencia de estos aditivos podría ser sustancialmente mayor, lo cual hace necesario más estudios sobre el tema. Graduación de la calidad de la evidencia: baja.

## EN MUJERES GESTANTES, ¿EL CONSUMO DE ENC PUEDE PROPICIAR MODIFICACIONES EN EL PESO CORPORAL?

Existe una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad, siendo esta mayor en las mujeres (40). La alta ingesta energética, el aumento de peso y la obesidad son factores pregestacionales asociados al riesgo metabólico, la hipertensión arterial, la preclampsia, los partos prematuros y los fetos macrosómicos.

En la directriz "Ingesta de azúcares para adultos y niños" de la OMS, del año 2015 (41), se recomienda disminuir el consumo de azúcares libres a menos del 10 % de la ingesta calórica total diaria. Ante esta perspectiva, el uso de ENC parecería una opción atractiva para sustituir hidratos de carbono simples. Sin embargo, en los últimos años se ha generado controversia ante la hipótesis de que el consumo de ENC pudiera favorecer la ganancia de peso corporal en lugar de acotarla. Algunos estudios observacionales han mostrado la asociación entre niveles altos de consumo de ENC y el desarrollo de sobrepeso y obesidad.

Nuestro grupo no localizó trabajos en los que se analizaran mujeres embarazadas con intervención de edulcorantes no calóricos y la variación del peso corporal. Sin embargo, los estudios expuestos a continuación provienen de sujetos no gestantes y sus resultados podrían ilustrar de manera indirecta el efecto metabólico durante el embarazo.

El estudio de cohortes "San Antonio Heart Study" reportó una asociación positiva entre el consumo de bebidas endulzadas artificialmente y la aparición de sobrepeso y obesidad en adultos, con un seguimiento a ocho años. La variación del IMC en este lapso de tiempo fue de ganancia adicional en los consumidores de ENC frente a los no consumidores (+1,48 kg/m<sup>2</sup> vs. +1,01 kg/m<sup>2</sup> de IMC) (42). Resultados similares arrojó el estudio MESA, en el que

la ingesta diaria de bebidas con ENC se asoció a un incremento del riesgo del 36 % para presentar síndrome metabólico (HR: 1,36 [IC: 1,11-1,66]), así como del 67 % para la diabetes de tipo 2 (HR: 1,67 [IC: 1,27-2,20]) (43).

En otro estudio observacional de cohortes se siguió a 3033 mujeres embarazadas y en período de lactancia, evaluándose la ingesta de bebidas con ENC mediante encuestas de frecuencia de consumo (44). Como resultado, el estudio sugiere una posible asociación entre el alto consumo de ENC durante la gestación y los lactantes con mayor IMC al año de edad. Datos similares se encontraron en otro estudio realizado por Zhu y colaboradores, con un seguimiento de hasta 7 años (45).

Algunos autores, como Pereira (46), han cuestionado la relación causal de esta posible asociación (47) ya que, a su juicio, la posibilidad de interferencia de factores de confusión es alta, debido a que la ingesta materna de bebidas con ENC estuvo asociada aun desde la etapa pregestacional con un IMC materno incrementado.

Es de esperarse que las mujeres obesas tengan mayor propensión a tener bebés con obesidad que las que tienen peso normal. Es decir, aquellas mujeres que consumen una mayor cantidad de bebidas con ENC durante el embarazo mostraban mayor grado de sobrepeso u obesidad desde los datos basales del estudio. Igualmente, en el grupo de mayor consumo de ENC, el porcentaje de mujeres con diabetes gestacional antes del inicio del seguimiento fue sustancialmente mayor. Al ajustarse estos y otros factores de confusión, se observa una atenuación del efecto (aproximadamente de un 40 %) sobre el peso de los infantes al año de edad. Ello sugiere la posibilidad de que haya factores de confusión residuales, derivados de la inadecuada medición o diagnóstico de la diabetes gestacional, u otros factores de confusión (prenatales o posnatales) no detectados, asociados ya sea al consumo materno de ENC y/o al aumento de peso de los niños al año de edad. La limitante de los estudios con diseño observacional es que sus resultados se reportan como una asociación, sin poder asegurar una relación causal.

Por otro lado, existen también estudios observacionales en la población no gestante que no reportan dicha asociación (48). Sin embargo, en los que sí se detecta la asociación positiva, cuando se realizan ajustes estadísticos eliminando la adiposidad como factor de confusión, la asociación tiende a disiparse (49). Diversos investigadores interpretan esta asociación como parte del fenómeno denominado "causalidad inversa", sugiriendo que los sujetos con factores predisponentes a la obesidad o que tienen un grado mayor de sobrepeso tienden a consumir mayor cantidad de productos con ENC como medida para tratar de mitigar su propensión a ganar más peso. De manera que, en ellos, el uso de ENC podría ser consecuencia de su interés por disminuir o revertir dicha ganancia ponderal y no la causa de la misma. La herramienta más adecuada para establecer una relación de causa-efecto, son los ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Sin embargo, la mayoría de los estudios de intervención, por su costo e implementación, tienden a ser de corto plazo, limitando su potencial para estudiar modificaciones ponderales en períodos largos, como sí lo hacen los estudios observacionales.

Recientemente se han reportado estudios de intervención de al menos 6 meses de duración, permitiendo observar el efecto de

los ENC en un plazo mayor. Un ensayo clínico realizado en 303 adultos con sobrepeso u obesidad dentro de un programa de control de peso (dieta hipocalórica controlada) evaluó dos grupos: consumo de agua (710 ml/día) frente a bebidas endulzadas con ENC durante 12 meses. El grupo con agua adelgazaron  $2,45 \pm 5,59$  kg, mientras que los individuos que recibieron bebidas con ENC redujeron el peso en  $6,21 \pm 7,65$  kg ( $p < 0,001$ ). Las conclusiones de los autores son que las bebidas con ENC ayudan a controlar el peso a largo plazo en los adultos, aunque debe hacerse notar que, debido a la dieta hipocalórica, ambos grupos perdieron peso (50).

En contraste, otro estudio de intervención en condiciones similares, con personas en un plan de alimentación hipocalórico durante seis meses, mostró una mayor pero discreta disminución del peso en el grupo intervenido con agua. Adicionalmente, se encontró una mejoría más apreciable en algunas variables metabólicas al compararlas con el grupo que recibió bebidas con ENC (51). Si bien, al igual que en el estudio anterior, tanto el grupo con agua como el grupo con ENC mostraron una reducción ponderal y una mejoría de sus variables metabólicas, esto fue ligeramente más acentuado en quienes recibieron agua.

Aunque ambos estudios aleatorizados y controlados parezcan contradictorios, ya que en uno se encontró una pérdida de peso mayor con el uso de ENC y en el otro se aprecia un mejor resultado con el agua, se puede concluir que en ninguno de los estudios los ENC parecen favorecer la ganancia de peso. Esto es congruente con la gran mayoría de los estudios de intervención de menor plazo, en los cuales se observa una discreta reducción del peso o un efecto neutro pero no una ganancia de peso, como se infiere por asociación en los estudios de cohortes. Aunado a ello, en los últimos años se han publicado varias revisiones sistemáticas que corroboran la tendencia de los ensayos clínicos aleatorizados previamente citados. Tal es el caso del metaanálisis realizado por Rogers en 2016 (48), en el cual se agruparon estudios de intervención (adultos y niños), encontrándose que en los grupos con ENC (comparando contra otros comparadores) se apreciaron los valores más bajos de ingesta energética.

Uno de los trabajos que mejor ilustra el contraste ya mencionado entre los estudios observacionales y los estudios de intervención controlados es otra revisión sistemática con metaanálisis de Miller y cols., realizada en 2014: los estudios observacionales reportan que la ingesta de ENC se asocia significativamente con un IMC ligeramente más alto. Como se ha mencionado, dicha asociación puede deberse a la causalidad inversa. Por otro lado, en ese mismo metaanálisis, cuando se agrupan los ensayos clínicos aleatorizados, de manera consistente, Miller encuentra que los ENC redujeron modesta pero significativamente el peso corporal, el IMC, la masa grasa y la circunferencia de la cintura (52).

## Conclusión del grupo de trabajo

No encontramos estudios de intervención controlados y prospectivos que evalúen el efecto de los ENC en mujeres embarazadas. Solamente se cuenta con evidencia indirecta proveniente de

adultos, hombres y mujeres (no gestantes), que permite concluir que, atendiendo al mejor nivel de evidencia (ensayos clínicos controlados y metaanálisis), los ENC no causan aumento de peso y que, sustituyendo azúcares de la dieta, podrían contribuir modestamente a la reducción ponderal. Graduación de la calidad de la evidencia: baja.

## **EL CONSUMO DE ENC EN MUJERES EMBARAZADAS, ¿PUEDE INDUCIR EL DESARROLLO DE DIABETES GESTACIONAL O ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO?**

En mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, los estudios de intervención en seres humanos son escasos (7,26,27). Las recomendaciones de las asociaciones científicas internacionales de diabetes mencionan que el plan de alimentación durante la gestación se debe basar en la energía total, tomando en cuenta el peso corporal previo al embarazo y con variaciones de los requerimientos de acuerdo con cada trimestre. La distribución de energía sugerida es de un 45 a 50 % de hidratos de carbono (preferentemente de bajo índice glucémico), además de otros macro y micronutrientes. Es importante mencionar que en estas recomendaciones no se hace referencia al uso de ENC durante la gestación de la mujer con diabetes (53-55).

La diabetes gestacional afecta aproximadamente al 14 % de los embarazos (56). La prevalencia varía según los criterios diagnósticos utilizados. Se calcula que, aproximadamente, el 60 % de las mujeres que presentan diabetes gestacional, después de transcurridos de 5 a 10 años desde el parto desarrollarán diabetes de tipo 2 (56,57). Por ello, sería relevante determinar el efecto de los edulcorantes no calóricos en mujeres con factores de riesgo o con diabetes gestacional.

Al igual que en el apartado de la obesidad, el grupo de trabajo no encontró ensayos clínicos en mujeres embarazadas. Por tanto, en esta sección se revisa la evidencia obtenida en la población no gestante, que puede ser útil como elemento orientador.

Algunos estudios de cohortes muestran asociaciones positivas entre el consumo de ENC y una mayor incidencia de diabetes de tipo 2, intolerancia a la glucosa o síndrome metabólico en poblaciones de adultos que habitualmente excluyen a mujeres embarazadas. Si bien esta tendencia no es consistente en todos los estudios observacionales, las revisiones sistemáticas sí reportan la asociación positiva ya mencionada. A pesar de ello, al aplicar ajustes estadísticos para los factores de confusión, como es el caso de la obesidad, se encuentra una atenuación o desaparición de la asociación. Ello coincide con el fenómeno de la causalidad reversa ya discutido en la sección de obesidad. En una revisión en donde se analiza este tema, Romo y cols. (22) comentan: "Una posible explicación de la atenuación o pérdida de estas asociaciones después del ajuste de la adiposidad es que las personas que son proclives a ganar peso tienden a consumir este tipo de bebidas como estrategia para perder peso o para disminuir su ingesta energética. En esta situación podría haber otros factores

genéticos o del estilo de vida que pudieran estar impactando en el desarrollo de estas enfermedades, más allá de la ingestión del edulcorante artificial".

Este mismo grupo, con base en México, realizó una revisión sistemática de la literatura, localizando 28 ensayos clínicos en los que se evaluaban indicadores del metabolismo glúcido (HbA1c, glucosa e insulina basal y posprandial e incretinas, entre otros) (58). En 26 de los 28 estudios se muestran efectos neutros o modestamente favorables a los ENC sobre el metabolismo glúcido u otros indicadores relacionados. Únicamente en dos de ellos se presentaron desenlaces que sugieren un efecto negativo: los de Pepino y cols. (59) y Suez y cols. (60). Pepino y cols. (59) estudiaron a 17 personas utilizando un diseño cruzado. En su mayoría eran mujeres con obesidad mórbida y predominantemente de etnia afroamericana (IMC:  $41,0 \pm 1,5 \text{ kg/m}^2$ ). Se les realizó una prueba de tolerancia con 75 g de glucosa oral. Diez minutos antes se administró una precarga bien de agua o bien de 48 mg de sucralosa. Cuando se les administró la precarga de sucralosa, el resultado mostró mayores concentraciones de glucosa, insulina y péptido C, hallándose una diferencia estadística con respecto a la precarga de agua utilizada como control. Un ensayo clínico realizado por Romo y cols. (61) sugiere que la administración de sucralosa en su presentación comercial en personas de peso normal durante 14 días disminuye la sensibilidad a la insulina evaluada a través del método del "modelo mínimo". Resultados similares han sido reportados por Lertrit y cols., que emplearon sucralosa en cápsulas (62). Es importante considerar que los estudios de Pepino y cols. (59) y de Romo y cols. (61) se efectuaron con sucralosa comercial, que contiene 1 g de dextrosa por cada 12 mg de sucralosa.

En contraste, en un estudio publicado por Grotz & Pi-Sunyer en 2017 (63), de 12 semanas de duración, se administraron 333 mg de sucralosa encapsulada tres veces al día, frente a un placebo, a 47 sujetos sanos. Se les efectuaron curvas de tolerancia a la glucosa oral a las 6 y 12 semanas, y luego 4 semanas después de terminada la exposición a dosis altas de sucralosa. No se encontraron diferencias significativas en las mediciones semanales de HbA1c, glucemia, insulina y péptido C en ayunas. Ni tampoco en el área bajo la curva o en los picos de poscarga de insulina, glucosa y péptido C. Igualmente, Thomson y cols. (64), administrando sucralosa a razón de 780 mg diarios durante una semana, no encontraron ninguna afectación glucémica de la sensibilidad a la insulina, evaluada por el índice de Matsuda, ni modificaciones en la microbiota de los voluntarios humanos sanos. Como puede verse, hay resultados contradictorios en cuanto a la sucralosa y su efecto sobre la sensibilidad a la insulina, siendo difícil establecer con estos datos si existe o no relevancia clínica o epidemiológica.

Otro estudio que generó controversia por su amplia difusión en los medios fue un ensayo que evaluó los cambios de la microbiota intestinal aparentemente inducidos por dosis altas de sacarina. Parte del estudio se realizó en siete sujetos del sexo masculino, de los cuales cuatro presentaron curvas de tolerancia oral alteradas, sugiriendo un efecto hiperglucemiante de la sacarina, presuntamente inducido por disbiosis intestinal. Los resultados de este ensayo se han cuestionado por lo reducido del tamaño

de la muestra, la ausencia de un grupo control y la insuficiente descripción de los procedimientos, de los criterios de inclusión y de las características de los participantes. Aunado a ello, es importante señalar que los efectos de la sacarina sobre las concentraciones de glucosa ya se habían evaluado previamente y en ninguno de los estudios anteriores se encuentra un efecto hiperglucemiante (60).

Recientemente se publicó un metaanálisis del efecto agudo de los ENC sobre la glucemia, revisándose 29 ensayos clínicos aleatorizados y controlados ( $n = 741$ ) que habían evaluado el aspartamo, la sacarina, los esteviósidos y la sucralosa (65). Se concluyó que no hubo ningún impacto en el nivel de glucemia.

Cuando se toma en cuenta la totalidad de la evidencia y no solamente una pequeña selección de estudios, puede apreciarse que la mayoría de los ensayos y de los metaanálisis de estos coinciden en mostrar predominantemente un efecto neutro sobre el metabolismo de la glucosa o bien un efecto modestamente favorable en los casos en donde los ENC remplazan azúcares. Los grupos de expertos y las asociaciones científicas consideran seguro el uso de ENC en el embarazo, dentro de la ingesta diaria admitida de cada uno de ellos (19).

### Conclusión del grupo de trabajo

No se han publicado estudios de intervención prospectivos controlados que evalúen el efecto de los ENC sobre la glucemia en mujeres embarazadas. Únicamente se cuenta con evidencia indirecta proveniente de adultos, hombres y mujeres fuera de la etapa de gestación. Sin embargo, tomando en cuenta el mejor nivel de la evidencia indirecta (ensayos clínicos controlados y metaanálisis), se asume que los ENC no causan modificaciones en la glucemia y que, sustituyendo azúcares en la dieta, podrían contribuir modestamente al control glucémico. Es por ello que entidades científicas tales como la Asociación Americana de Dietética, la Asociación Americana de Diabetes, la FDA y la EFSA defienden que el uso de los ENC puede ser seguro en la población general, lo que incluye a las mujeres embarazadas y con alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Graduación de la calidad de la evidencia: muy baja.

### EL CONSUMO DE ENC EN MUJERES GESTANTES, ¿PUEDE FAVORECER EL DESARROLLO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN EL FETO?

La mayoría de los documentos de posición de los organismos científicos especializados en nutrición y/o en el embarazo autorizan el posible uso de los ENC disponibles en el mercado durante la gestación (55,66).

Por razones éticas, los estudios que delimitan las dosis máximas de ingesta de los ENC en las etapas de embarazo y lactancia se han realizado solamente en modelos animales y ubican la ingesta diaria admitida para los seres humanos (IDA) en niveles 100 veces menores que los empleados en los animales con

ausencia de efectos adversos y, tras un seguimiento de varias generaciones, sin aumentar el riesgo de malformaciones congénitas (55,66,67).

En los últimos años ha predominado la tendencia hacia el consumo de alimentos orgánicos y “naturales”. Ello ha provocado que la hoja de la planta estevia se consuma popularmente, lo cual ha generado preocupación particularmente en Europa, ya que la seguridad de la estevia en uso comercial se basa en los estudios del extracto purificado al 95 % de glucósidos de esteviol (y no de la hoja o sus extractos crudos o de baja pureza). La hoja cruda podría incluir también sustancias medicinales o potencialmente tóxicas para el binomio madre-feto (68).

Nuestro grupo de trabajo consideró que el embarazo, normalmente, no es un período apto para indicar una dieta de restricción energética y, por tanto, el consumo de ENC no debe alentarse en esta etapa a menos que exista alguna indicación para restringir azúcares, como ocurriría en caso de sobrepeso, obesidad, diabetes pregestacional o diabetes gestacional.

### Conclusión del grupo de trabajo

La seguridad del uso de estos aditivos alimentarios y la ausencia de efectos teratógenicos están sustentadas en estudios de animales realizados a lo largo de varias generaciones. La hoja “cruda” de estevia, sus infusiones y los extractos de hojas completas deberán evitarse durante la gestación. Graduación de la calidad de la evidencia: muy baja.

### CONCLUSIONES FINALES

El embarazo es un período de especial atención ya que se centra en la salud del binomio madre-feto. Un elemento fundamental en las directrices para la mujer embarazada es el control del peso. Ello adquiere relevancia en función de la gran prevalencia que tienen la obesidad y el sobrepeso en las mujeres, reportada por las encuestas nacionales de salud y nutrición. Sobrepassar las recomendaciones de peso gestacional incrementa el riesgo de presentar diabetes gestacional, hipertensión arterial, preclampsia, defectos del tubo neural, partos prematuros, macrosomía y cesárea. En este sentido, un aumento adecuado del peso en la gestación ayudará a disminuir el riesgo de estas complicaciones. Una estrategia para evitar la ganancia excesiva de peso podría ser sustituir los azúcares por ENC.

Los estudios transgeneracionales en animales que sustentan los dictámenes de las agencias regulatorias internacionales han permitido generar la opinión científica de su seguridad en cualquier etapa de la vida, incluyendo el embarazo y la lactancia.

La mayoría de los estudios no han corroborado una relación causal entre el consumo de ENC por las mujeres embarazadas y el desarrollo de alergias en su descendencia.

La información disponible en relación a la presencia y concentración de ENC en la leche materna es aún escasa. Recientemente se ha demostrado la presencia de algunos edulcorantes en la

leche materna. Sin embargo, la concentración encontrada se encuentra muy por debajo de la IDA para los lactantes.

El conjunto de la evidencia disponible indica que los ENC no causan aumento de peso ni hiperglucemia. Su empleo para sustituir azúcares de la dieta podría contribuir modestamente a un menor aumento de peso en el embarazo y, por consiguiente, a evitar complicaciones metabólicas durante la gestación.

La seguridad del uso de estos aditivos alimentarios se sustenta en evaluaciones de organismos internacionales bajo la supervisión de la OMS/FAO.

La hoja "cruda" de estevia, sus infusiones y los extractos de hojas completas deberán evitarse durante la gestación. De manera similar, se recomienda evitar el uso del ciclamato y la sacarina durante el embarazo y la lactancia.

## FINANCIACIÓN

Para fines estrictamente logísticos, el GGO solicitó y obtuvo financiamiento no condicionado de Heartland Consumer Products, México, y del Instituto de Bebidas de la Industria Mexicana de Coca-Cola, México. La agenda científica, la discusión y las conclusiones de esta revisión se determinaron de forma autónoma y se redactaron de manera independiente por los integrantes del Grupo de Trabajo en Ginecología y Obstetricia (GGO).

## CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

- Shamah T, Cuevas L, Rivera J, Hernández M. Encuesta nacional de salud y nutrición de medio camino (Ensanut 2016): Informe final de resultados. México; 2016.
- Chasan-Taber L, Silveira M, Lynch KE, Pekow P, Solomon CG, Markenson G. Physical activity and gestational weight gain in Hispanic women. *Obesity* 2013;22(3):909-18. DOI: 10.1002/oby.20549
- Chu SY, D'angelo DV. Gestational weight gain among US women who deliver twins, 2001-2006. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(4):390. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.12.018
- Norma Oficial Mexicana 015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. Diario Oficial de la Federación 2010;23.
- Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp* 2014;92(2):82-8. DOI: 10.1016/j.ciresp.2013.08.002
- Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. Geneva: World Health Organization; 1987.
- Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Geneva: World Health Organization; 2009.
- 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.
- FAO/WHO Joint Expert Committee for Food Additives and Contaminants Evaluación de los riesgos asociados con las sustancias químicas (JECFA). [Consultado el 8 de enero 2019]. Disponible en: <http://www.fao.org/food/food-safetyquality/scientific-advice/jecfa/es/>
- Joint FAO/WHO Expert Committee of Food Additives (JECFA). Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and specifications. Geneva: World Health Organization; 1974.
- O'Brien-Nabors. L. *Alternative Sweeteners: An Overview*. CRC Press: Boca Raton, FL, USA; 2012. DOI: 10.1201/b11242-2
- Organisation for Economic Co-operation and Development. *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*; 2016. [Consultado el 8 de enero de 2019]. Disponible en: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdguidelines-for-the-testing-of-chemicals/>
- European Commission Scientific Committee on Food. *Guidance on submissions for food additive evaluations by the scientific committee on food*. SCF/CS/ADD/GEN/26 Final. Brussels: ECSCF; 2001. DOI: 10.2903/j.efa.2012.2760
- 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. Diario Oficial de la Federación, 10 de febrero de 2012.
- European Food Safety Authority. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA Journal* 2013;12:3496.
- 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 Journal* 2000;2-8.
- Opinion of the Scientific Committee on Food on sucralose (adopted by the SCF on 7 September 2000). European Commission. Health and Consumer Protection Directorate-General; 12 de septiembre de 2000. Disponible en: [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com\\_scf\\_out68\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out68_en.pdf)
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). *Safety Evaluation of Certain Food Additives*. Steviosides. Geneva; WHO; 2008.
- Abdel-Rahman A, Anyangwe N, Caracci L, Casper S, Danam RP, Enongene E, et al. The safety and regulation of natural products used as foods and food ingredients. *Toxicological Sciences* 2011;123(2):333-48. DOI: 10.1093/toxsci/kfr198
- European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the safety evaluation of the substance, 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide, sodium salt, CAS No. 128-44-9, for use in food contact materials. *EFSA Journal* 2012;10(3):2640.
- Vavasour E. Saccharin and its salts. *WHO Food Additives Series* 1993;32:105-33.
- Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Díaz RA, Brito-Córdova GX, Gómez-Velasco DV, López-Rocha MJ, et al. Non-nutritive sweeteners: evidence on their association with metabolic diseases and potential effects on glucose metabolism and appetite. *Rev Inves Clin* 2017;69(3):129-38. DOI:10.24875/RIC.17002141
- European Commission Scientific Committee on Food. Revised Opinion on Cyclamic Acid and its Sodium and Calcium Salts. SCF/CS/EDUL/192 Final. Brussels: ECSCF; 2000.
- De Matos MA, Martins AT, Azoubel R. Effects of sodium cyclamate on the rat placenta: a morphometric study. *J Morphol* 2006;24:137-42. DOI: 10.4067/S0717-95022006000300001
- Pitkin R, Reynolds WA, Filer Jr L. Placental transmission and fetal distribution of cyclamate in early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1970;108(7):1043-50. DOI: 10.1016/0002-9378(71)90903-3
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). *WHO Food Additives Series. Safety evaluation of certain food additives. Sucralose*. Geneva: WHO; 1990.
- United States Food and Drug Administration (FDA). Additional information about high intensity sweeteners permitted for use in food in the United States. [Consultado el 8 de enero de 2019]. Disponible en: [www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm397725.htm](http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm397725.htm).
- Halldorsson TI, Strøm M, Petersen SB, Olsen SF. Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women. *AJCN* 2010;92(3):626-33. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28968
- Englund-Ögge L, Brantsæter AL, Haugen M, Sengpiel V, Khatibi A, Myhre R, et al. Association between intake of artificially sweetened and sugar-sweetened beverages and preterm delivery: a large prospective cohort study. *AJCN* 2012;96(3):552-9. DOI: 10.3945/ajcn.111.031567
- Schünemann H, Hill S, Guyatt G, Akl EA, Ahmed F. The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation. *Jech* 2011;65(5):392-5. DOI: 10.1136/jech.2010.119933
- La Vecchia C. Low-calorie sweeteners and the risk of preterm delivery: results from two studies and a meta-analysis. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2013;39(1):12-3. DOI: 10.1136/jfprhc-2012-100545

32. Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, Mayhew DA, Benninger C, Blackburn GL, et al. Aspartame: review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002;35(2):S1-S93. DOI: 10.1006/rtp.2002.1542
33. Kim Y, Ponomarenko J, Zhu Z, Tamang D, Wang P, Greenbaum J, et al. Immune epitope database analysis resource. *Nucleic Acids Res* 2012;40(W1):W525-30. DOI: 10.1093/nar/gks438
34. Sylvetsky AC, Gardner AL, Bauman V, Blau JE, Garraffo HM, Walter PJ, et al. Nonnutritive sweeteners in breast milk. *J TOXICOL ENV HEAL A* 2015;78(16):1029-32. DOI: 10.1080/15287394.2015.1053646
35. Rother KI, Sylvetsky AC, Walter PJ, Garraffo HM, Fields DA. Pharmacokinetics of sucralose and acesulfame-potassium in breast milk following ingestion of diet soda. *JPGN* 2018;66(3):466-70. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001817
36. Sylvetsky AC, Conway EM, Malhotra S, Rother KI. Development of Sweet Taste Perception: Implications for Artificial Sweetener Use. *Developmental Biology of Gastrointestinal Hormones*. 32: Karger Publishers; 2017. p. 87-99. DOI: 10.1159/000475733
37. Wabitsch M, Posovszky C. *Developmental Biology of Gastrointestinal Hormones: 10th ESPE Advanced Seminar in Developmental Endocrinology*, Ulm, June 2016: Karger Medical and Scientific Publishers; 2017. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-05974-8
38. Segura SA, Ansótegui JA, Díaz-Gómez NM, editors. *La importancia de la nutrición materna durante la lactancia, ¿necesitan las madres lactantes suplementos nutricionales?* *An Pediatr Elsevier*; 2016. DOI: 10.1016/j.anpedi.2015.07.024
39. Kominarek MA, Rajan P. Nutrition recommendations in pregnancy and lactation. *Med Clin North Am* 2016;100(6):1199-215. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.06.004
40. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Rivera-Dommarco J, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016). Informe final de resultados Recuperado de <https://www.insp.mx/ensanut/medio-camino-16.html>; 2016. DOI: 10.21149/8815
41. World Health Organization. *Guideline: Sugars intake for adults and children*. Geneva: World Health Organization; 2015.
42. Fowler SP, Williams K, Resendez RG, Hunt KJ, Hazuda HP, Stern MP. Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity* 2008;16(8):1894-900. DOI: 10.1038/oby.2008.284
43. Nettleton JA, Lutsey PL, Wang Y, Lima JA, Michos ED, Jacobs DR. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes care* 2009. DOI: 10.2337/dc08-1799
44. Azad MB, Sharma AK, de Souza RJ, et al. Association between artificially sweetened beverage consumption during pregnancy and infant body mass index. *JAMA Pediatrics* 2016;170(7):662-70. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.0301
45. Zhu Y, Olsen SF, Mendola P, Halldorsson TI, Rawal S, Hinkle SN, et al. Maternal consumption of artificially sweetened beverages during pregnancy, and offspring growth through 7 years of age: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2017;46(5):1499-508. DOI: 10.1093/ije/dyx095
46. Pereira MA, Gillman MW. Maternal consumption of artificially sweetened beverages and infant weight gain: Causal or casual? *JAMA pediatrics* 2016;170(7):642-3. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.0555
47. Azad MB, Sharma AK, de Souza RJ, Dolinsky VW, Becker AB, Mandhane PJ, et al. Association between artificially sweetened beverage consumption during pregnancy and infant body mass index. *JAMA pediatrics* 2016;170(7):662-70. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.0301
48. Rogers P, Hogenkamp P, De Graaf C, Higgs S, Lluch A, Ness A, et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. *Int J Obes* 2016;40(3):381. DOI: 10.1038/ijo.2015.177
49. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* 2015;351:h3576. DOI: 10.1136/bmj.h3576
50. Peters JC, Wyatt HR, Foster GD, Pan Z, Wojtanowski AC, Vander Veur SS, et al. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss during a 12-week weight loss treatment program. *Obesity* 2014;22(6):1415-21. DOI: 10.1002/oby.20737
51. Madjd A, Taylor MA, Delavari A, Malekzadeh R, Macdonald IA, Farshchi HR. Effects on weight loss in adults of replacing diet beverages with water during a hypoenergetic diet: a randomized, 24-wk clinical trial. *AJCN* 2015;102(6):1305-12. DOI: 10.3945/ajcn.115.109397
52. Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *AJCN* 2014;100(3):765-77. DOI: 10.3945/ajcn.113.082826
53. 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. DOI: 10.3109/17477160903497027
54. Wakida-Kuzunoki GH, Aguiñaga-Villaseñor RG, Avilés-Cobián R, Baeza-Bacab MA, Cavagnari BM, del Castillo-Ruiz V, et al. Edulcorantes no calóricos en la edad pediátrica: análisis de la evidencia científica. *Revista Mexicana de Pediatría* 2018;84(S1):3-23.
55. Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, et al. Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2012;126(4):509-19. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31825c42ee
56. Committee on Practice Bulletins Obstetrics. Gestational diabetes mellitus (Practice Bulletin No. 137). *Obstet Gynecol* 2013;122:406-16. DOI: 10.1097/01.AOG.0000433006.09219.f1
57. Forsbach C, Vazquez-Lara J, Alvarez-y-García C, Vazquez-Rosales J. Pregnancy and diabetes in Mexico. *Revista de Investigación Clínica-Clinical and Translational Investigation* 1998;50(3):227-31.
58. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Díaz RAG, Valentín DV, 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.pone.0161264
59. Pepino MY, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes care* 2013;DC-122221. DOI: 10.2337/dc12-2221
60. 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* 2014;514(7521):181. DOI: 10.1038/nature13793
61. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Gómez-Díaz RA, Almeda-Valdes P. Sucralose decreases insulin sensitivity in healthy subjects: a randomized controlled trial. *AJCN* 2018;108(3):485-91. DOI: 10.1093/ajcn/nqy152
62. Lertrit A, Srimachai S, Saetung S, Chanprasertyothin S, Chailurkit L-o, Areevut C, et al. Effects of sucralose on insulin and glucagon-like peptide-1 secretion in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2018;55:125-30. DOI: 10.1016/j.nut.2018.04.001
63. Grotz VL, Henry RR, McGill JB, Prince MJ, Shamon H, Trout JR, et al. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *J AM DIET ASSOC* 2003;103(12):1607-12. DOI: 10.1016/j.jada.2003.09.021
64. Thomson P, Santibáñez R, Aguirre C, Galgani JE, Garrido D. Short-Term Impact of Sucralose Consumption on the Metabolic Response and Gut Microbiome of Healthy Adults. *Br J Nutr* 2019;1-23. DOI: 10.1017/S0007114519001570
65. Nichol AD, Holle MJ, An R. Glycemic impact of non-nutritive sweeteners: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2018. DOI: 10.1038/s41430-018-0170-6
66. Kaiser L, Allen LH. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc* 2008;108(3):553-61. DOI: 10.1016/j.jada.2008.01.030
67. Rulis AM, Levitt JA. FDA'S food ingredient approval process: safety assurance based on scientific assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 2009;53(1):20-31. DOI: 10.1016/j.yrtph.2008.10.003
68. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. *EFSA Journal* 2010;8(4):1537. DOI:10.2903/j.efsa.2015.4316
69. Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Res* 2016;74(11):670-89. DOI: 10.1093/nutrit/nuw032
70. Bagga P, Haris M, D'Aquila K, Wilson NE, Marincola FM, Schnall MD, et al. Non-caloric sweetener provides magnetic resonance imaging contrast for cancer detection. *J Transl Med* 2017;15(1):119. DOI: 10.1186/s12967-017-1221-9