RNI | Revista Nutrición Investiga

Escuela de Nutrición UBA

IMPACTO DE LOS EDULCORANTES NO NUTRITIVOS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL: UNA REVISIÓN DE ENSAYOS REALIZADOS EN HUMANOS

CAPITAN, MarlenE; DUMONT, Claudia Sabrina; MORENO, Serena; WERBER, Carolina; WALLINGER, Marina

Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Nutrición, Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Introducción**:** El consumo excesivo de azúcares impacta negativamente en la salud, siendo sustituido por edulcorantes no nutritivos. Sin embargo, surgieron cuestionamientos acerca de posibles efectos adversos en el organismo por parte de éstos, siendo uno de ellos la alteración de la microbiota intestinal.

Objetivos**:** Describir y analizar la evidencia científica disponible acerca del impacto de los edulcorantes no nutritivos sobre la composición y diversidad de la microbiota intestinal humana a partir de estudios realizados en humanos.

Materiales y Métodos**:** Se realizó una revisión bibliográfica de ensayos realizados en humanos sanos donde se relevaron 9 artículos científicos. Para analizarlos se agruparon por tipo de edulcorante estudiado y se compararon

sus efectos en la microbiota intestinal según los diseños metodológicos utilizados, tamaños muestrales estudiados, duración de los estudios y dosis de edulcorante administradas, como también las conclusiones a las que arribaron los autores y las limitaciones detectadas.

Resultados**:** Algunos de los estudios relevados evidenciaron un efecto en la microbiota intestinal producto de la administración de edulcorantes, mientras que otros no encontraron influencias significativas a partir de su utilización.

Conclusiones**:** La evidencia científica disponible acerca del impacto de los edulcorantes no nutritivos en la microbiota intestinal humana resulta escasa, observando que los resultados varían en función de las metodologías utilizadas, generando dificultades en la comparación de estudios y en la formación de un consenso sobre las recomendaciones de su consumo. Se destaca la necesidad de realizar futuras investigaciones, subrayando la importancia de la uniformidad en las metodologías de estudio.

PALABRAS CLAVES: edulcorantes no nutritivos; microbiota intestinal; ácidos grasos de cadena corta; disbiosis; sucralosa; aspartamo; sacarina; estevia; acesulfame K; ciclamato.

ABSTRACT

Introduction**:** Excessive consumption of sugars negatively impacts health, being replaced by non-nutritive sweeteners. However, questions arose about possible adverse effects on the body from these, one of them being the alteration of the intestinal microbiota.

Objective**:** To describe and analyze the available scientific evidence regarding the impact of non-nutritive sweeteners on the composition and diversity of the human intestinal microbiota based on studies conducted in humans.

Materials and Methods**:** A literature review of trials conducted in healthy humans was performed, which identified 9 scientific articles. To analyze them, they were grouped by the type of sweetener studied, and their effects on the intestinal microbiota were compared according to the methodological designs used, sample sizes studied, study durations, and sweetener doses administered, as well as the conclusions reached by the authors and the limitations detected.

Results**:** Some of the surveyed studies showed an effect on the intestinal microbiota due to the administration of sweeteners, while others did not find significant influences from their use.

Conclusion**:** The scientific evidence available about the impact of non-nutritive sweeteners on the human intestinal microbiota is scarce, observing that the results vary depending on the methodologies used, generating difficulties in the comparison of studies and in the formation of a consensus on the recommendations of its consumption. The need for future research is

highlighted, underlining the importance of uniformity in study methodologies.

KEYWORDS: non-nutritive sweeteners; intestinal microbiota; short-chain fatty acids; dysbiosis; sucralose; aspartame; saccharin; stevia; acesulfame K; cyclamate

I. INTRODUCCIÓN

El consumo excesivo de azúcares tiene efectos negativos sobre la salud, ya que favorece el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) [1]. Éstas se refieren a un grupo de enfermedades que producen consecuencias para la salud en el largo plazo, creando una necesidad de tratamiento y cuidado crónico; incluyen a las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, el cáncer, la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades respiratorias crónicas, siendo la principal causa de discapacidad y muerte en el mundo [2].

Las ECNT causan el fallecimiento de 41 millones de personas por año, lo que equivale al 74% de las muertes que se producen a nivel mundial. Cada año, 17 millones de personas de entre 30 y 69 años mueren por una de estas enfermedades, representando un gran desafío para el desarrollo económico de los países al afectar a la población en etapa productiva. Por otro lado, el 86% de estos fallecimientos “prematuros” se produce en países de ingresos bajos y medianos. En la región de las Américas, fallecen por estas causas 5,5 millones

de personas cada año y 2,2 millones lo hacen antes de cumplir 70 años [3].

Comportamientos modificables, como una alimentación poco saludable (caracterizada por un alto contenido de azúcares, sodio y grasas saturadas) y la inactividad física, son considerados factores de riesgo para el desarrollo de este grupo de enfermedades al contribuir a cambios metabólicos como sobrepeso y obesidad, hiperglucemia, hipertensión arterial y dislipidemias [3].

Dichos comportamientos están influenciados por los entornos en los cuales se vive y por la alta disponibilidad y promoción de los productos nocivos para la salud como alimentos y bebidas ultraprocesados. Los productos ultraprocesados son formulaciones industriales compuestas por cinco o más ingredientes entre los cuales se incluyen sal, azúcar, aceites y grasas, además de diversos aditivos, y fueron creados con la finalidad de obtener productos listos para consumir, beber o calentar [4].

Las cifras y datos anteriormente mencionados, que dan cuenta la prevalencia de ECNT y sus factores de riesgo, sirven de base para trabajar en distintas estrategias y políticas de salud pública que puedan abordar dichas problemáticas. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han elaborado un Plan de Acción para la Prevención y el Control de las Enfermedades no Transmisibles en las Américas propuesto para el período 2013-2019, el cual corresponde a la estrategia para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles, 2012-2025, de la OPS [5]. Dicho plan de acción está basado en cuatro líneas estratégicas: políticas y alianzas multisectoriales para la prevención y el control

de las ENCT, factores de riesgo y factores protectores de las ENCT, respuesta de los sistemas de salud a las ENCT y sus factores de riesgo, y vigilancia e investigación de las ENCT; y se encarga de proponer herramientas para la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP) y los Estados Miembros en relación con las ENCT.

Cabe destacar que el plan mencionado se encuentra en concordancia con el marco mundial de vigilancia y el Plan de Acción Mundial para la Prevención y el Control de las ECNT 2013-2020 de la OMS [6,7].

En Argentina, el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) realiza la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR), la cual forma parte del Sistema de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles (ENT) y del Sistema Integrado de Encuestas a Hogares (SIEH). Desde su implementación, se han realizado 4 ediciones (2005, 2009, 2013 y 2018) y la última se desarrolló en el marco de un plan de acción conjunto con el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación y las direcciones provinciales de estadística (DPE) [8].

Mediante la implementación de dichas encuestas se recaban datos de la población, los cuales son analizados de forma exhaustiva para luego diseñar e implementar políticas públicas con el objetivo de tratar las problemáticas detectadas.

Los principales resultados de la 4ta. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo fueron los siguientes [9]:

- Prevalencia de exceso de peso (sobrepeso + obesidad): 61,6%
- Prevalencia de glucemia elevada o diabetes: 12,7%

- Prevalencia de hipertensión arterial: 34,6%
- Prevalencia de colesterol elevado: 28,9%
- Prevalencia de actividad física baja: 64,9%

Frente a este contexto epidemiológico de sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus tipo 2, hace varios años surge como alternativa la sustitución del azúcar a través de los edulcorantes no calóricos, que imitan e incluso superan el sabor dulce de la misma pero con un impacto insignificante en la ingesta de energía y en la glucemia postprandial [10,11]. Dentro de éstos edulcorantes, los más utilizados en Argentina son sacarina, ciclamatos, aspartamo, sucralosa, acesulfame K y estevia [12], siendo su consumo regulado por la ingesta diaria admisible (IDA) establecida por el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA). La IDA se define como el nivel de aditivo que puede ser utilizado diariamente con seguridad, sin representar un riesgo apreciable para la salud, expresándose en mg de aditivo por kilogramo de peso corporal; este valor surge de datos de toxicidad ensayados en animales [13,14].

En la Tabla N°1 se describen las principales características de los edulcorantes mencionados:

Tabla N°1. Características de los edulcorantes no nutritivos.

Nombre	Fórmula Química	Fecha de síntesis/uso	Poder edulcorante *	Generalidades	Usos	IDA mg/kg/día	Código alimentario
Sacarina	$C_7H_5NO_3S$	Sintetizada a principios de 1879; su uso comercial data de 1901 como endulzante de bebidas	300	Es considerada el edulcorante más antiguo. Se absorbe intacto por el intestino, no se metaboliza y se excreta por vía renal. Es estable a altas temperaturas y tiene un retrogusto metálico	Refrescos, productos horneados, mermeladas, frutas en conserva, dulces, aderezos, goma de mascar, edulcorante de mesa	5 2,5 en Argentina [13]	E954
Ciclamatos	$C_7H_{12}NNaO_3S$	Se descubrió en 1937	30	Se metaboliza por la flora intestinal, se absorbe y se excreta sin alterar. Es estable a altas temperaturas y a menudo se mezcla con otros edulcorantes.	Refrescos, edulcorante de mesa.	11	E952

Aspartamo	$C_{14}H_{18}N_2O_5$	Se descubrió en 1965	160-220	Es digerido a fenilalanina, aspartato y metanol, los cuales son absorbidos, se metabolizan y se excretan por orina y/o respiración (esto último en el caso de los productos de metabolización del metanol). No es resistente a las altas temperaturas y está contraindicado en personas que padecen fenilcetonuria	Goma de mascar, bebidas carbonatadas, jugos en polvo, yogur, café y té instantáneo, edulcorante de mesa	40	E951
Sucralosa	$C_{12}H_{19}Cl_3O_8$	Patentado en 1976	600	Se absorbe un 15% como molécula intacta, no se metaboliza y se excreta por heces y orina. Es	Alimentos y bebidas en general, edulcorante de mesa.	15	E955

				estable a altas temperaturas.			
Acesulfame K	$C_4H_4KNO_4S$	Se descubrió en 1967	180-200	Se absorbe intacto por el intestino, no se metaboliza y se excreta por vía renal. Es estable a altas temperaturas	Productos horneados, goma de mascar, postres de gelatina	15	E950
Glicósidos de esteviol (Estevia)	$C_{38}H_{60}O_{18}$	Fecha de uso: 2008	300	Se absorbe el metabolito esteviol (proveniente de la hidrólisis de los glicósidos de esteviol por las bacterias intestinales), se metaboliza y se excreta por orina. Es estable a altas temperaturas	Productos horneados, bebidas no alcohólicas, edulcorante de mesa	4	E960

*En comparación con el azúcar común (sacarosa).

Fuente: elaboración propia en base a las siguientes publicaciones [15–17]

Sin embargo, han surgido cuestionamientos acerca de los posibles efectos adversos que tendrían los edulcorantes en el organismo, siendo uno de éstos la alteración de la microbiota intestinal [18–20].

El cuerpo humano alberga billones de microorganismos, principalmente en el intestino grueso, entre los cuales se incluyen bacterias, arqueas, virus, parásitos y hongos, denominándose a este conjunto microbiota. La población de bacterias intestinales, en las personas adultas, se compone principalmente de microorganismos pertenecientes a los filos Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacterias y Verrucomicrobia, con un predominio de los dos primeros, ya que representan el 90% de la microbiota intestinal [21].

El filo Firmicutes incluye un gran número de géneros y especies, entre los cuales se encuentran los Lactobacillus, Clostridium, Enterococcus y Ruminococcus, mientras que el filo Bacteroidetes se compone de géneros predominantes como Bacteroides y Prevotella [21]. Asimismo, es importante mantener las proporciones equilibradas, por lo que se ha establecido la ratio Firmicutes/Bacteroidetes como un parámetro para evaluar el equilibrio de la microbiota intestinal y su funcionalidad [22].

El filo Actinobacteria está representado principalmente por el género Bifidobacterium, en tanto que las Proteobacterias incluyen una gran variedad de patógenos tales como Escherichia coli, Shigella, Salmonella, Yersinia y Helicobacter [21,23].

Cabe destacar que las bacterias anaerobias superan en número a las aerobias,

siendo las más encontradas las Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Clostridium, Lactobacillus, Fusobacterium y diversos cocos grampositivos [24].

La microbiota intestinal, en un estado de eubiosis, desempeña diversas funciones beneficiosas entre las cuales se encuentran el mantenimiento de la inmunidad, el metabolismo de fármacos, la producción de vitaminas y la descomposición de polisacáridos no digeribles con la producción de ácidos grasos de cadena corta como acetato, butirato y propionato, destacando que la alta concentración de ácido butírico es un indicador del estado saludable de la microbiota [25–27].

El término eubiosis hace referencia al estado de mayor diversidad y equilibrio del ecosistema microbiano intestinal, que se caracteriza por la preponderancia de especies potencialmente beneficiosas [28,29].

Por el contrario, el equilibrio alterado, que implica cambios cualitativos y/o cuantitativos en la composición y en las funciones de la microbiota, se denomina disbiosis. La disbiosis se caracteriza por la pérdida o la representación insuficiente de especies beneficiosas (que en un estado de eubiosis son dominantes) y a un aumento de la abundancia de especies que habitualmente se encuentran en minoría, incluyendo a patógenos [29]. De esta manera, diversos estudios han relacionado el estado de disbiosis con enfermedades como obesidad y diabetes mellitus tipo 2 [30], enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) [31], enfermedades cardiovasculares [32], enfermedades autoinmunes [33] y alergias [34].

La colonización microbiana y el desarrollo de la microbiota comienza en el nacimiento y se encuentra influenciada por diversos factores como tipo de parto, edad gestacional, alimentación inicial, exposición a antibióticos, condiciones ambientales de vida, etc. Con los años, la composición y diversidad de la microbiota sigue evolucionando y adaptándose a lo largo de toda la vida, teniendo en cuenta la alimentación, la conducta alimentaria, la actividad física, el control de peso, el estrés, los factores ambientales y el uso de antibióticos [35]. La ingesta alimentaria se considera el principal sustrato para el crecimiento de la microbiota intestinal y afecta directamente a su composición [36].

Múltiples estudios (realizados sobre todo en animales de laboratorio) reflejan una posible relación entre el consumo de edulcorantes y las funciones intestinales por diferentes motivos tales como, una interacción entre edulcorantes y los receptores de sabor dulce en el intestino [37], disbiosis intestinal [38] y disbalances en el metabolismo de la glucosa, debido a la alteración de la microbiota [19].

En relación a lo expuesto en los párrafos anteriores, los estudios realizados presentan discrepancias respecto al tema y conclusiones contradictorias o con variaciones metodológicas. La literatura es limitada teniendo en cuenta la dificultad al momento de estudiar el efecto de los edulcorantes de forma aislada, ya que la respuesta individual a los mismos puede variar debido a factores genéticos, de salud y dieta [39,40].

Teniendo en cuenta el elevado consumo de edulcorantes no nutritivos en

Argentina [14], ya sea como estrategia para reducir la ingesta de azúcar (y por ende la ingesta calórica total), para no afectar significativamente los niveles de glucosa en sangre o simplemente por preferencia personal (a la vez que profesionales y no profesionales opinan y aconsejan sobre la temática), resulta pertinente examinar sus implicancias en la salud humana, con énfasis en la microbiota intestinal debido al papel que desempeña en la salud y el funcionamiento del organismo.

Antecedentes respecto al tema

Se han realizado diversos estudios con el fin de conocer los efectos de los edulcorantes a corto y largo plazo en la salud.

Una revisión sistemática realizada por el Grupo de Estudio de Diabetes de la AADYND, sugiere que existe relación entre el consumo de bebidas endulzadas artificialmente con el riesgo de padecer síndrome metabólico y diabetes tipo 2 [41].

Algunas revisiones demuestran un aumento de riesgo cardiovascular, obesidad, intolerancia a la glucosa, diabetes, cáncer y manifestaciones gastrointestinales en relación con los edulcorantes nutritivos y no nutritivos [42,43].

Con respecto a las alteraciones en la microbiota, ensayos clínicos realizados en ratones advierten sobre una posible disbiosis intestinal debido al uso de edulcorantes artificiales [44,45]. En este sentido, es destacable el ensayo clínico de Suez et al. [19] como base para varias hipótesis realizadas posteriormente, donde demuestra la alteración de la glucosa provocada por

edulcorantes debido a su efecto en la microbiota; sin embargo, no se pueden extrapolar los resultados al ser humano ya que fue realizado en ratones.

Varias revisiones describen alteraciones en las bacterias intestinales con el consumo de sacarina y sucralosa [46,47]. No obstante, una revisión sistemática centrada en estos dos edulcorantes concluye la falta de evidencia para corroborar esta hipótesis [48].

Por lo tanto, a pesar de la cantidad de estudios realizados, un gran porcentaje de los mismos han llegado a sus conclusiones a partir de ensayos en ratones, con variaciones en las dosis, métodos y tiempo de intervención, dificultando su comparación y su extrapolación en el ser humano.

En base a lo expuesto previamente, se enuncian las preguntas que guiaron la presente revisión:

¿Cuáles son los aspectos teórico-metodológicos que trabajan los estudios que abordan la relación entre el consumo de edulcorantes no calóricos y la microbiota humana? ¿Qué variables se abordan en los mismos? ¿Qué tipo de edulcorantes estudian? ¿Qué características presentan las muestras estudiadas? ¿Cuáles son los aspectos que refieren podrían influir en el desarrollo de las alteraciones en la microbiota? ¿Cuáles son las conclusiones a las que arriban los autores? ¿Cuáles son los fundamentos teóricos que justifican dichas conclusiones?

II. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir y analizar la evidencia científica disponible acerca del impacto de los edulcorantes no nutritivos sobre la composición y diversidad de la microbiota intestinal humana a partir de estudios realizados en humanos.

Objetivos específicos:

1. Describir las características de los artículos que conforman el corpus documental analizado.
2. Indagar y caracterizar en los artículos científicos publicados, cuáles son las variables y aspectos teórico-metodológicos estudiados sobre la relación entre el consumo de edulcorantes y la microbiota.
3. Analizar los resultados y conclusiones a los que arriban los autores, sus similitudes y diferencias, y cómo estas se vinculan con los aspectos teórico-metodológicos utilizados.

III. METODOLOGÍA

Para cumplir con los objetivos propuestos se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos publicados en la base de datos de Pubmed/Medline. La búsqueda fue realizada en inglés utilizando términos como: non nutritive sweeteners and microbiota; artificial sweeteners and microbiota; saccharin and microbiota; sucralose and microbiota; aspartame and microbiota; stevia and microbiota; cyclamate and microbiota; acesulfame potassium and microbiota.

Los criterios de selección determinados para la elección de los estudios fueron

los siguientes:

- Ensayos clínicos realizados:
    - ➢ En humanos: adultos sanos (≥ 18 años, sin patologías preexistentes)
    - ➢ En todo el mundo
    - ➢ En todos los idiomas
    - ➢ En los últimos 10 años
- Acceso al texto completo

Al utilizar la terminología “non nutritive sweeteners and microbiota", resultaron 42 artículos, de los cuales fueron seleccionados 4 al cumplir con los criterios de inclusión. Con el término “artificial sweeteners and microbiota”, se encontraron 1652 artículos, por lo que se decidió aplicar diversos filtros para acotar la búsqueda; de esta manera, al utilizar los filtros “clinical trial”, “randomized controlled trial”, “humans”, “adult: 19+ years” y “in the last 10 years” resultaron 50 artículos, siendo relevados 4 de ellos; sin embargo 3 estudios fueron descartados al estar replicados con la búsqueda anterior.

Posteriormente, se realizó una búsqueda más específica al tener en cuenta cada edulcorante en particular y su relación con la microbiota. A continuación, se detallan los términos utilizados, sus respectivos resultados y el número de artículos relevados al cumplir con los criterios de selección previamente expuestos:

- “saccharin and microbiota”: resultaron 54 artículos, de los cuales fueron seleccionados 4; sin embargo se descartaron 3 al encontrarse en las

búsquedas anteriores.

- “cyclamate and microbiota”: resultaron 4 artículos, de los cuales fue seleccionado 1; sin embargo se descartó al encontrarse en las búsquedas anteriores.
- “aspartame and microbiota”: resultaron 38 artículos, de los cuales fueron seleccionados 5; sin embargo se descartaron 4 al encontrarse en las búsquedas anteriores.
- “sucralose and microbiota”: resultaron 66 artículos, de los cuales fueron seleccionados 6; sin embargo se descartaron 4 al encontrarse en las búsquedas anteriores.
- “acesulfame potassium and microbiota”: resultaron 20 artículos, de los cuales fue seleccionado 1; sin embargo se descartó al encontrarse en las búsquedas anteriores.
- “stevia and microbiota”: resultaron 32 artículos, de los cuales fueron seleccionados 2; sin embargo se descartaron al encontrarse en las búsquedas anteriores.

Criterio de exclusión: se desestimaron aquellos artículos que al momento de la búsqueda aún no contaban con los resultados de los ensayos clínicos realizados.

Finalmente, el corpus documental resultó conformado por 9 artículos, los cuales se presentan en la Tabla N°2.

Tabla N°2. Artículos que conforman el corpus documental analizado.

Título	**Autores**	**Lugar y año de realización**	**Revista**	**Referencia bibliográfica**
Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota	Jotham Suez, Tal Korem, David Zeevi, Gili Zilberman-Schapira,Christoph A Thaiss, Ori Maza, et al.	No especifica. Septiembre, 2014	Nature. Volumen 514; Número 7521: Páginas 181-186	[19]
High-intensity sweetener consumption and gut microbiome content and predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States	Cara L Frankenfeld, Masoumeh Sikaroodi , Evan Lamb , Sarah Shoemaker , Patrick M Gillevet	Estados Unidos. Octubre, 2015	Annals of Epidemiology. Volumen 25; Número 10; Páginas 736-742.E4	[49]
Altered in Vitro Metabolomic Response of the Human Microbiota to Sweeteners	Emanuel Vamanu, Diana Pelinescu, Florentina Gatea, Ionela Sarbu	No especifica. Julio, 2019	Genes Volumen 10; Número 7 Página 535	[50]
Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults	Pamela Thomson, Rodrigo Santibañez, Carolina Aguirre , Jose E Galgani, Daniel Garrido	No especifica. Octubre, 2019	The British Journal of Nutrition. Volumen 122; Número 8; Páginas 856-862	[51]
The impact of food additives, artificial sweeteners and domestic hygiene products on the human gut microbiome and its fiber	Konstantinos Gerasimidis, Katie Bryden, Xiufen Chen, Eleftheria Papachristou, Anais Verney , Marine Roig, et al.	Reino Unido. Octubre, 2020	European Journal of Nutrition. Volumen 59; Número 7;	[27]

fermentation capacity			Páginas 3213-3230	
The Effects of Non-Nutritive Artificial Sweeteners, Aspartame and Sucralose, on the Gut Microbiome in Healthy Adults: Secondary Outcomes of a Randomized Double-Blinded Crossover Clinical Trial	Samar Y Ahmad, James Friel, Dylan Mackay	Canadá. Noviembre, 2020	Nutrients. Volumen 12; Número 11; 3408	[52]
High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice	Joan Serrano, Kathleen R Smith , Audra L Crouch , Vandana Sharma, Fanchao Yi, Veronika Vargova, et al.	No especifica. Enero, 2021	Microbiome. Volumen 9; Número 1; Artículo n°11	[53]
Ten-Week Sucralose Consumption Induces Gut Dysbiosis and Altered Glucose and Insulin Levels in Healthy Young Adults	Lucía A Méndez-García, Nallely Bueno-Hernández, Miguel A Cid-Soto, Karen L De León, Viridiana M Mendoza-Martínez, Aranza J Espinosa-Flores, et al.	No especifica. Febrero, 2022	Microorganisms. Volumen 10; Número 2; Página 434	[38]
Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance	Jotham Suez, Yotam Cohen, Rafael Valdés-Más, Uria Mor, Mally Dori-Bachash, Sara Federici, et al.	No especifica. Septiembre, 2022	Cell. Volumen 185; Número 18; Páginas 3307-3328.E19	[54]

Fuente: elaboración propia

Elementos de la matriz de datos:

- Unidad de análisis: artículos científicos publicados en Revistas Científicas, que cumplieron con los criterios definidos previamente.
- Variables en estudio: en cada unidad de análisis se analizaron las siguientes variables:
    - ➢ Año de realización del estudio
    - ➢ Objetivos del estudio
    - ➢ Diseño metodológico utilizado
    - ➢ Tipo de edulcorante estudiado
    - ➢ Tamaño muestral estudiado
    - ➢ Características de la muestra estudiada
    - ➢ Duración del estudio
    - ➢ Dosis de edulcorante administrada
    - ➢ Impacto en la composición de la microbiota
    - ➢ Conclusiones a las que arribaron los autores

Procesamiento y análisis de la información:

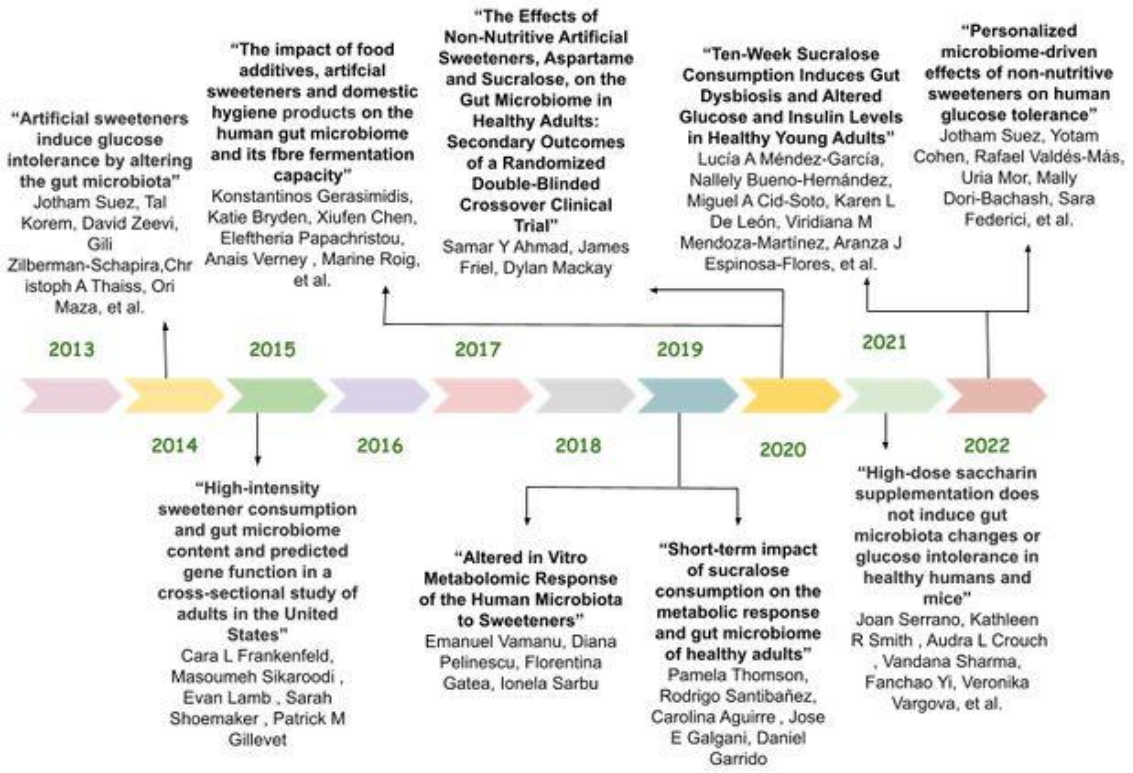
El procesamiento de datos se llevó a cabo utilizando el programa de Documentos de Google, en el cual se realizó una Base de Datos (ANEXO I) con la finalidad de organizar los elementos de la Matriz de Datos y tabular las variables mencionadas para el posterior análisis e interpretación de la información. Para esto último se procedió a la lectura detallada de cada artículo seleccionado, y la identificación en los mismos de aquellos párrafos que permitieran evaluar las variables propuestas.

IV. RESULTADOS

Características de los artículos relevados

Teniendo en cuenta el año de realización de los artículos relevados, a través del Gráfico N°1 se puede observar que la investigación, en esta temática, se ha intensificado en los últimos 5 años, al menos en el contexto de estudios en seres humanos.

Gráfico N°1. Año de realización de los artículos relevados



Todos los artículos relevados emplearon un diseño experimental con el objetivo de investigar la presencia de un efecto en la microbiota intestinal a partir del consumo de edulcorantes, evaluando su significancia o falta de la misma. La excepción se presentó en el estudio de Suez et al. [19], que incorporó además

un componente observacional. A su vez, 6 estudios consideraron el efecto de los edulcorantes en el control glucémico, a partir de la alteración de la microbiota [19,38,51–54]. Por otro lado, si bien todos los estudios utilizaron muestras de heces humanas para el análisis del microbioma intestinal, 2 de ellos se realizaron in vitro [27,50].

En relación a los edulcorantes estudiados, 6 trabajos tuvieron en cuenta el impacto de la sucralosa [27,38,50–52,54], 4 evaluaron el de aspartamo [27,49,52,54], 4 abordaron el de sacarina [19,50,53,54], 3 analizaron el de estevia [27,50,54], uno investigó el de acesulfame K [49] y uno examinó el de ciclamato [50].

En lo referente al tamaño muestral, uno de los estudios incluyó a 17 participantes [52], 4 trabajos [38,49,51,53] tuvieron un número de sujetos similar al incluir a 31, 34, 40 y 46 individuos respectivamente y el estudio de mayor N muestral se llevó a cabo con 120 participantes [54]. El artículo que incluía en su diseño un componente observacional y otro experimental tuvo en cuenta a 172 y a 7 individuos, respectivamente [19]. En cuanto a los estudios realizados in vitro, uno consideró a 5 participantes y otro a 13; sin embargo, éste último, además de investigar el efecto de los edulcorantes artificiales, también evaluó el impacto de los aditivos alimentarios y los productos de higiene doméstica, por lo que, a los fines del presente trabajo, se contempló un tamaño muestral de 3 participantes [27,50].

Con respecto a las características de la muestra, 8 estudios fueron conformados por grupos mixtos (hombres y mujeres) y sólo un artículo [51] se

basó en la evaluación de hombres para evitar posibles cambios en la sensibilidad a la insulina relacionados con el ciclo menstrual. Todos los participantes incluidos en los 9 estudios se apreciaban sanos, con parámetros bioquímicos dentro del rango de normalidad, con un rango etario de 18 a 70 años y un Índice de Masa Corporal de entre 18,5 a 30 kg/m2.

En cuanto a la duración de los ensayos, los 3 trabajos de menor duración se realizaron en un lapso de 1 [19,51] a 2 [53] semanas, un estudio se desarrolló en 4 semanas [54] y los 2 más extensos tuvieron una duración de 10 [38] y 12 [52] semanas. Otro de los trabajos consistió en un diseño transversal [49] y en las investigaciones que se realizaron en un entorno controlado, se tuvo en cuenta el efecto inmediato del tratamiento [27,50].

Efectos de los edulcorantes sobre la microbiota

Con la finalidad de ordenar los aspectos teórico-metodológicos que abordaron los artículos relevados, se realizará un análisis comparativo de los resultados y conclusiones a las que arribaron los autores, con sus similitudes y diferencias, para cada edulcorante.

Impacto de la sucralosa en la microbiota intestinal humana

De los 6 artículos que evaluaron a la sucralosa, 4 de ellos encontraron un efecto en la microbiota a partir de su consumo [27,38,50,54].

Uno de los ensayos demostró que la sucralosa induce disbiosis intestinal al alterar la abundancia de Firmicutes, con un aumento de Blautia coccoides y una disminución de Lactobacillus acidophilus, sin diferencias para

Actinobacteria y Bacteroidetes [38]. Con respecto a los trabajos realizados in vitro, uno de ellos demostró una disminución en el número de genomas pertenecientes a Firmicutes y, a su vez, la alteración en la relación de los ácidos grasos butírico y propiónico, con un aumento en los valores de pH [50], mientras que el otro llegó a la conclusión de que el consumo de sucralosa aumenta directamente la abundancia de bacterias intestinales pertenecientes a los géneros Escherichia, Shigella y Bilófila e induce cambios significativos en la estructura de la diversidad microbiana, sin afectar el crecimiento de los grupos bacterianos principales [27]. El último de ellos encontró un impacto significativo en la composición y función del microbioma, así como en distintos metabolitos plasmáticos, a partir del consumo de sucralosa, ya que ésta se absorbe mal y es más probable que interactúe con el microbioma intestinal [54].

Si bien estos trabajos informaron un impacto en la microbiota a partir del consumo de dicho edulcorante, las diferencias encontradas en los resultados pueden deberse al diseño metodológico utilizado, al tamaño muestral estudiado, a la dosis de edulcorante administrada y/o a la duración del ensayo. Mendez-García et al. [38] y Suez et al. [54] realizaron un ensayo controlado y aleatorizado, utilizando como grupo de administración del edulcorante a 20 individuos, resultando una limitación este pequeño tamaño muestral; sin embargo, con respecto a la dosis de edulcorante empleada y a la duración de los estudios, se observó una gran variación, ya que el primero utilizó 48 mg/día de sucralosa durante 10 semanas, mientras que el segundo administró 102 mg/día durante 2 semanas de las 4 semanas que duró el ensayo. Es destacable que en el ensayo de Mendez-García et al. se infiere que la

composición de la microbiota puede mostrar los cambios más notables en respuesta a cantidades bajas de sucralosa, al igual que sucede con los efectos del consumo de dicho edulcorante en la secreción de insulina, donde los efectos más potentes se presentan a dosis mucho menores que las recomendadas en la IDA. Además, se deben considerar otras fuentes de variación en los resultados, como el perfil genético, los hábitos dietéticos y el estilo de vida, que pueden modificar los efectos de la sucralosa en la microbiota intestinal humana [38].

En relación a las investigaciones realizadas en un entorno controlado, en el trabajo de Gerasimidis et al. [27] una sola muestra de heces fue inoculada con aproximadamente 560 mg de sucralosa, siendo comparada con un control, en tanto que en el ensayo de Vamanu et al. [50] se emplearon muestras de heces de 5 individuos inoculadas con 40 mg del edulcorante, utilizando microbiota sana no tratada como control. Asimismo, la fermentación por lotes es una instantánea y no un simulador exacto de la fisiología del intestino humano y su compleja dinámica, aunque permite la exploración del efecto directo de los aditivos sobre el microbioma intestinal, aislando así el efecto del huésped.

Por otro lado, 2 de los estudios no encontraron cambios mensurables en la abundancia y la diversidad microbiana [51,52] ni en la producción de los ácidos grasos de cadena corta [52] al finalizar el estudio. Con respecto a la metodología utilizada en estos trabajos, ambos utilizaron un ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego; sin embargo, se observó una gran variabilidad en las dosis de edulcorante administradas, ya que uno de los estudios [51] empleó 780 mg/día durante 7 días a 16 participantes, mientras

que el otro [52] utilizó 136 mg/día en 8 participantes durante 2 semanas y a 9 participantes durante otras 2 semanas, ya que se trató, además, de un ensayo cruzado. Como limitación de ambos estudios se puede registrar el pequeño tamaño muestral y la corta duración, ya que ésta podría ser insuficiente para observar cambios en la microbiota intestinal. A la vez, los autores infieren que la ausencia de los efectos podría deberse a que la muestra estudiada era saludable [51] o a que la sucralosa no se absorbe, sino que se elimina sin cambios en las heces, resultando poco probable que sea un sustrato para la microbiota intestinal [52].

Impacto del aspartamo en la microbiota intestinal humana

De los 4 artículos que estudiaron el impacto del aspartamo, 2 concluyeron que su consumo no causó cambios medibles en la abundancia bacteriana [49,52], además de que la capacidad funcional del microbioma y la mediana relación bacteroidetes-firmicutes tampoco mostraron diferencias notables entre los no consumidores y consumidores de dicho edulcorante [49]; asimismo, el estudio de Ahmad et al. [52] evaluó el efecto del edulcorante en la producción de ácidos grasos de cadena corta, sin encontrar cambios luego del consumo de éste. Sin embargo, el trabajo de Frankenfeld et al. [49] refirió que la diversidad bacteriana general fue significativamente diferente entre los no consumidores y consumidores de aspartamo, lo que sugiere que las bacterias de menor abundancia pueden impulsar estas diferencias. No obstante, los estudios utilizaron distinto tamaño muestral, dosis de edulcorante, periodo de intervención y tipo de diseño metodológico. En el primero [49], de 31 participantes, 7 consumieron aspartamo los 4 días previos a la recogida de una

muestra fecal en el 5to. día (diseño transversal), con una ingesta promedio de 5,3 mg/día a 112 mg/día, relevada a partir de un registro de alimentos; en este caso, la ausencia de un impacto en la microbiota puede deberse a la baja ingesta total del edulcorante, ya que los efectos podrían haber estado presentes en niveles de ingesta más altos. En cambio, el segundo trabajo [52] administró 425 mg/día a 9 participantes durante 2 semanas y a 8 participantes durante otras 2 semanas, en un ensayo clínico controlado, aleatorizado y cruzado de doble ciego. Como limitación de ambos estudios se puede registrar el pequeño tamaño muestral y la duración de los trabajos, ya que podría ser insuficiente para observar cambios en la microbiota intestinal; estudios con más individuos serían útiles para evaluar si existen diferencias notables en taxones microbianos de menor abundancia y para facilitar la evaluación de las interacciones con características personales u otros factores dietéticos.

Los 2 trabajos restantes encontraron un efecto en la composición y función microbiana a partir del consumo de aspartamo [27,54], con cambios en la capacidad del microbioma para fermentar la fibra y producir ácidos grasos de cadena corta [27], así como en distintos metabolitos plasmáticos [54]. Sin embargo, se observó una gran variabilidad respecto a la metodología utilizada en cada estudio. Uno de ellos [54] realizó un ensayo controlado y aleatorizado con 120 participantes, de los cuales 20 consumieron aspartamo en una dosis de 240 mg/día durante 2 semanas de las 4 semanas que duró el estudio; igualmente, éste edulcorante se metaboliza mediante enzimas en las regiones proximales del tracto gastrointestinal, por lo que los mecanismos a través de los cuáles el aspartamo moduló el microbioma fecal en los participantes de este

ensayo merece un estudio adicional [54]. En cambio, el segundo trabajo consistió en un estudio de fermentación fecal in vitro durante 24 hs, en donde una sola muestra de heces fue inoculada con 500 mg de edulcorante, siendo comparada con un control. En este estudio, a partir del tratamiento, aumentó la producción de ácido acético, ácido caprílico y ácido propiónico, mientras que disminuyó la de ácido valérico y ácido caproico. También disminuyó el crecimiento de las especies pertenecientes a Bacteroides/Prevotella, a la vez que aumentó el crecimiento de Bifidobacterium y el grupo Blautia coccoides; no obstante el edulcorante a base de aspartamo utilizado era rico en maltodextrina, evitando el estudio del aspartamo de manera aislada. Los efectos encontrados pueden deberse a que la maltodextrina es un polímero de glucosa producido artificialmente que, si no se absorbe en el intestino delgado, tiene propiedades prebióticas en el colon, por lo que el aumento en el género probiótico Bifidobacterium y Blautia coccoides se debe probablemente al hecho de que éstos utilizan maltodextrina para su crecimiento. Por otro lado, la fermentación por lotes es una instantánea y no un simulador exacto de la fisiología del intestino humano y su compleja dinámica, aunque permite la exploración del efecto directo de los aditivos sobre el microbioma intestinal, aislando así el efecto del huésped [27].

Impacto de la sacarina en la microbiota intestinal humana

De los 4 artículos analizados, uno de ellos [53] no observó cambios significativos en la diversidad o composición microbiana a partir del consumo de 400 mg/día de sacarina, como así tampoco cambios específicos en la abundancia relativa de taxones individuales, en el perfil metabólico del

intestino, en la abundancia de los principales metabolitos, ni en la medición de los ácidos grasos de cadena corta. La ausencia de estos efectos no excluye la posibilidad de que las consecuencias del consumo de sacarina puedan requerir dosis más altas; además, el pequeño tamaño muestral puede haber limitado la sensibilidad estadística o también puede existir la posibilidad de que los efectos se observen a largo plazo y que no se hayan detectado en el período de estudio.

Por otro lado, de los 3 estudios que encontraron correlación entre el consumo de sacarina y efectos en la microbiota intestinal, uno de ellos [19] arribó a dicha conclusión a partir de evaluar la respuesta glucémica de 7 voluntarios luego de la ingesta de 120 mg/día de sacarina durante 1 semana, en donde se observaron cambios composicionales pronunciados en quienes respondieron de “peor manera” a una prueba de tolerancia oral de glucosa.

Otro de los ensayos [54] observó un efecto significativo en la composición y función del microbioma en los grupos estudiados, así como en distintos metabolitos plasmáticos, visualizando que los niveles basales de Prevotella copri y de Bacteroides xylanisolvens aumentaron gradualmente durante la exposición al edulcorante. La sacarina se absorbe lentamente desde el intestino al torrente sanguíneo y una minoría se excreta en las heces sin cambios, por lo que el largo tiempo de absorción y la baja disponibilidad respaldan posibles interacciones con el microbioma. En los individuos suplementados se detectaron metabolitos en el plasma provenientes de la degradación de este edulcorante, evidenciando que algunas bacterias pueden utilizar la sacarina que llega al intestino como fuente de energía o carbono,

obteniendo así una ventaja de crecimiento en su presencia. No obstante a estos resultados se destacan limitaciones del estudio, como es la inclusión de individuos sanos, ya que los efectos pueden diferir entre estos y los individuos que padecen enfermedades cardiometabólicas [54]. Thomson et al. [51] consideran necesario que estudios futuros determinen si dosis más bajas a las administradas, pueden afectar el microbioma.

En cambio, el cuarto estudio [27], se realizó in vitro y asoció la adición de sacarina a una disminución en el número de microorganismos totales, dentro de los cuales se encuentran incluidos los Firmicutes, aunque con un aumento en las bifidobacterias, lo que tuvo una correlación directa con la cantidad total de ácidos grasos de cadena corta sintetizados, evidenciando una influencia negativa en el perfil fermentativo, conduciendo a una disminución de los procesos fermentativos, un aumento en el pH colónico, el cual se encuentra relacionado con la disbiosis, y uniformidad en la proporción de ácidos grasos de cadena corta. El artículo especifica que la sacarina se encuentra en las heces de los participantes suplementados, lo que justifica la interacción directa de esta con el microbioma. Las limitaciones pueden ser la posible presencia de otros compuestos y que la sacarina se absorbe principalmente en el estómago, proceso que no pudo ser observado en este trabajo [50].

Las diferencias encontradas pueden deberse a la metodología utilizada, ya que Suez et al. [54] realizaron un ensayo controlado y aleatorizado con 120 participantes, de los cuales 20 consumieron sacarina en una dosis de 180 mg/día durante 2 semanas de las 4 semanas que duró el estudio, en tanto que el estudio realizado in vitro inoculó muestras de heces de 5 individuos con 40

mg de sustancia.

Impacto de estevia en la microbiota intestinal humana

Según los resultados de uno de los ensayos [27] se puede concluir que dicho edulcorante no demuestra cambios en la capacidad del microbioma para fermentar la fibra y producir ácidos grasos de cadena corta, mientras que sí se visualiza un aumento en el índice de diversidad del microbioma, aunque no hubo efectos significativos en la abundancia ni en el crecimiento de grupos bacterianos principales. Sin embargo, otro trabajo [54] encontró un efecto en la composición y función microbiana, así como en distintos metabolitos plasmáticos, a partir del consumo de estevia. En éste estudio, dos especies de Prevotella disminuyeron durante la exposición, mientras que Bacteroides coprophilus, Parabacteroides goldsteinii y una especie de Lachnospira aumentaron; además, los metabolitos de la estevia se encuentran en las heces de los individuos suplementados con estevia, lo que sugiere que la interacción directa de este edulcorante con el microbioma intestinal es plausible. Las diferencias encontradas entre ambos estudios pueden deberse a la metodología utilizada: Suez et al. [54] realizaron un ensayo controlado y aleatorizado con 120 participantes, de los cuales 20 consumieron estevia en una dosis de 180 mg/día durante 2 semanas de las 4 semanas que duró el estudio; en cambio, el segundo trabajo consistió en un estudio de fermentación fecal in vitro durante 24 hs, en donde una sola muestra de heces fue inoculada con aproximadamente 150 mg de edulcorante, siendo comparada con un control. No obstante, la fermentación por lotes es una instantánea y no un simulador exacto de la fisiología del intestino humano y su compleja dinámica,

aunque permite la exploración del efecto directo de los aditivos sobre el microbioma intestinal, aislando así el efecto del huésped [27].

Asimismo, el tercer trabajo también se realizó in vitro pero en un sistema estático que simula el tránsito a través de los tres segmentos del colon humano. En dicho estudio, a partir de muestras de heces de 5 individuos inoculadas con 40 mg del edulcorante, se evaluó el impacto del esteviol, tanto en forma de cápsula de esteviol como esteviol en polvo y esteviol con azúcar moreno. En este caso, se identificó una relación directa entre el tratamiento in vitro con esteviol y la cantidad de butirato determinada, ya que se registró un valor significativo de este ácido graso de cadena corta después de la adición de polvo de esteviol; sin embargo, para esta muestra, la excepción fue la síntesis de ácido propiónico, que se encontró en una menor cantidad que con la cápsula de esteviol. Además, el polvo de esteviol y el esteviol con azúcar moreno produjeron variaciones en las relaciones molares de los principales ácidos grasos de cadena corta y aumentaron las concentraciones de ácido benzoico, ácido feniláctico y ácido hidroxifeniláctico. Las concentraciones más altas de estos compuestos pueden haber sido causadas por la multiplicación de las poblaciones bacterianas que los sintetizan (bifidobacterias y lactobacilos) o por la presencia en el entorno de ciertos componentes que estimulan la síntesis de estos metabolitos. Por otro lado, con respecto a las enterobacterias, se observó una disminución en la muestra de cápsula de esteviol, además de que los grupos Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas mostraron los valores más bajos en dicha muestra. Las especies incluidas en el filo Firmicutes ocurrieron en grandes cantidades para las 3 muestras y las Bifidobacterias se encontraron

con una gran disminución luego del tratamiento con la cápsula de esteviol, mientras que cuando se utilizó polvo de esteviol y esteviol con azúcar moreno el número fue mayor que en el control o en la otra muestra. Estos resultados sugieren que los productos de esteviol podrían ser utilizados como fuente de carbono por estas cepas, ya que cuando se utilizó esteviol con azúcar moreno el pH del medio disminuyó (este comportamiento fue característico de los segmentos del colon descendente, que contenían un gran número de bacterias lácticas). Las diferencias pueden explicarse por la presentación de las muestras de estevia, su disolución y la presencia de otros compuestos. Como conclusión, este estudio demostró que existe un efecto tanto en la respuesta fermentativa como en la diversidad bacteriana a partir del consumo de estevia, con un aumento en la síntesis de ácidos grasos de cadena corta, provisto en parte por la fermentación de fibra partiendo de la hoja de stevia; sin embargo éste edulcorante no ejerció ninguna influencia negativa en el organismo [50].

Impacto del acesulfame K en la microbiota intestinal humana

Este artículo concluyó que no hay diferencias significativas en la abundancia de bacterias a nivel de clase u orden ni en la capacidad funcional del microbioma entre los no consumidores y los consumidores de acesulfame K. La mediana de la relación bacteroidetes-firmicutes no difirió entre los no consumidores y consumidores de este edulcorante; sin embargo, la diversidad bacteriana general fue significativamente diferente entre los grupos, lo que sugiere que las bacterias de menor abundancia pueden impulsar estas diferencias.

De 31 participantes, 7 consumieron acesulfame K los 4 días previos a la

recogida de una muestra fecal en el 5to. día, con una ingesta promedio de 1,7 mg/día a 33,2 mg/día, relevada a partir de un registro de alimentos. Una fortaleza del estudio fue la información sobre el papel de la ingesta reciente de edulcorantes y el perfil del microbioma; sin embargo la ausencia de efectos sobre la microbiota puede deberse por un lado, a la baja ingesta total del edulcorante, ya que los efectos podrían haber estado presentes en niveles de ingesta más altos y por el otro, a no tener en cuenta la ingesta habitual del mismo, ya que es posible que los perfiles del microbioma se relacionen con la ingesta en el largo plazo. Además, el pequeño tamaño muestral puede ser una limitación; estudios con más individuos serían útiles para evaluar si existen diferencias notables en taxones microbianos de menor abundancia y para facilitar la evaluación de las interacciones con características personales u otros factores dietéticos [49].

Impacto del ciclamato en la microbiota intestinal humana

En éste artículo [50], se pudo observar que la inoculación de muestras de heces de 5 individuos con 40 mg de ciclamato de sodio durante las pruebas in vitro provocó una disminución en el número de microorganismos totales, además de reducir la cantidad total de ácidos grasos de cadena corta sintetizados, alterando consecuentemente la relación entre los ácidos butírico y propiónico, en comparación con la muestra de control. En dicha muestra, las especies incluidas en el filo Firmicutes disminuyeron, mientras que las Bifidobacterias aumentaron.

V. DISCUSIÓN

La presente revisión bibliográfica demuestra la limitada cantidad de evidencia científica disponible en relación al consumo de edulcorantes no nutritivos y su impacto en la microbiota intestinal humana a partir de estudios realizados en humanos. Además, los resultados encontrados en los artículos relevados difieren entre sí, arribando a diversas conclusiones según las metodologías utilizadas, dificultando la comparación entre los estudios y la formación de un consenso sobre la postura a adoptar con respecto al consumo de edulcorantes no nutritivos.

Asimismo, hay una amplia cantidad de estudios realizados en animales [44-47] que analizan dicha temática, encontrando de igual manera discrepancias en los resultados obtenidos debido a las mismas variaciones halladas en los ensayos en humanos, como los diseños metodológicos utilizados, los tamaños muestrales estudiados, las dosis de edulcorante administradas y la duración de los estudios.

En cuanto a los ensayos en ratones que estudiaron el consumo de sucralosa, varios de ellos sugieren que ésta impacta de diversas maneras en la microbiota intestinal, ya sea reduciendo la abundancia de probióticos, como Lachnoclostridium y Lachnospiraceae, aumentando las Allobaculum y la cantidad de patógenos potenciales como Tenacibaculum, Ruegeria y Staphylococcus [55], aumentando Firmicutes con una tendencia a la disminución de Bacteroidetes [56] o alterando diferentes niveles taxonomicos

incluyendo Turicibacteraceae, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Verrucomicrobiaceae, Staphylococcaceae, Streptococcaceae, entre otros [57]. Por otro lado, un estudio obtuvo que las cantidades relativas de bacterias totales, Firmicutes y Bacteroidetes, Bacteroides y Clostridium IV, no se modificaron a partir del consumo de dicho edulcorante [58]. Es destacable que en uno de los ensayos [55] se sacrificaron los ratones y se recogieron segmentos del intestino a fin de realizarles una tinción histológica para evaluar los cambios detectados en la microbiota, método impracticable en humanos, el cual podría visualizar cambios que no se observan estudiando la materia fecal de las ratas. Con respecto a los ensayos en humanos, se puede observar que existe coincidencia con aquellos que concluyeron que se produjo una alteración de los Firmicutes [38,50], no siendo comparables entre los trabajos cada uno de los microorganismos que se mencionan.

En relación al aspartamo, en un ensayo llevado a cabo en ratas de peso normal, el único cambio significativo observado fue un aumento en los niveles de Clostridium leptum; sin embargo, se informaron más cambios en la composición de la microbiota intestinal de ratas obesas, incluido un aumento de bacterias totales, Bifidobacterium spp., Enterobacteriaceae, C. leptum y Roseburia spp. No obstante no está claro si éstas diferencias fueron o no inherentes a la microbiota de animales de peso normal y obesos [59]. De los 4 ensayos en humanos que evaluaron al aspartamo, 2 de ellos [27,54] observaron un impacto en la composición y función microbiana a partir de su consumo, afectando otro tipo de microorganismos con respecto a los encontrados en el ensayo en ratas.

Con respecto a la sacarina, ciertos estudios realizados en animales sugieren que el consumo de dicho edulcorante produce efectos en la microbiota intestinal al aumentar las familias de Ruminococcaceae, Veillonellaceae y en particular Lactobacillaceae [20], al aumentar la abundancia relativa de bacterias pertenecientes al género Bacteroides y el orden Clostridiales y una reducción en Lactobacillus reuteri [19] y al alterar diversos géneros como Sporosarcina, Akkermansia, Corynebacterium, Roseburia, Ruminococcus, entre otros [60]. En cambio, el estudio de Serrano et al. [53] concluyó que la suplementación con sacarina en ratones no alteró la diversidad o composición microbiana en ningún nivel taxonómico, al igual que en el ensayo de Murali et al. [61]. En cuanto al ensayo realizado en humanos por parte de Serrano et al. [53] tampoco se observaron cambios significativos en la diversidad o composición microbiana.

En lo que concierne al acesulfame K, algunos estudios en ratones establecieron que el consumo de dicho edulcorante tenía pocos efectos sobre la microbiota intestinal [58,61], al igual que el ensayo en humanos relevado en la presente revisión [49], mientras que otros trabajos concluyeron lo contrario al observar un aumento en los Bacteroides en ratones machos y una disminución en la abundancia relativa de Lactobacillus y Clostridium en hembras [45] y al encontrar cambios en los metabolitos que la microbiota produce, como butirato y piruvato [62].

Respecto a la estevia, en un estudio realizado en ratones, se pudo observar que la misma se comportó como un estimulador de las placas de Peyer, lo que explicaría la gran diversidad bacteriana intestinal que se encontró; dicha

diversidad incluyó, principalmente, proteobacterias, firmicutes y actinobacterias, con diferentes géneros, entre ellos: Devosia, Caulobacter, Rhizobium, Methilotenera, Polaromonas, Brevundimonas, Albidiferax, Masilia, Stigmatella, Pseudomonas, Desulfosporosinus, Mycoplasma y Athrobacter [44]. Por otro lado, la estevia inhibe el crecimiento de ciertas bacterias patógenas [63], generando resultados efectivos contra Bacillus subtilis, Staphylococcus aureus, Escherichia coli y Salmonella typhimurium [64], por lo que no afectaría la microbiota intestinal endémica, sino que favorecería su proliferación, contribuyendo a su abundancia y diversidad. Asimismo, los fructanos derivados de la planta mejoran el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos, importantes para la función intestinal [65]; los organismos de Bacteroides son abundantes en el tubo digestivo y pueden hidrolizar el esteviósido y el rebaudiósido A a esteviol, lo que no sucede con los lactobacilos, las bifidobacterias, Clostridium, y las especies de coliformes y enterococos, ya que no utilizan glucósidos de esteviol como sustrato [66]. Los resultados observados concuerdan con los ensayos realizados in vitro en humanos, donde se visualizó un aumento en el índice de diversidad del microbioma [27] y se concluyó que la estevia no ejercía ninguna influencia negativa en el organismo [50].

Considerando al ciclamato, un estudio realizado en monos informó que las bacterias fecales totales, así como los niveles de poblaciones microbianas individuales (Bacteroidaceae, Bifidobacteria, Clostridia, Lactobacilos, entre otros) eran equivalentes entre los monos del grupo control y el grupo al que se le administró dicho edulcorante [67], a la vez que no se encontraron cambios

taxonómicos en la microbiota fecal cultivada de una rata en un sistema in vitro de cultivo anaeróbico [68]. Sin embargo, en el estudio realizado in vitro a partir de la inoculación de heces humanas [50], se observó que el ciclamato influyó tanto en el número de microorganismos como en la síntesis de los ácidos grasos de cadena corta.

Las diferencias encontradas entre los ensayos en animales y en humanos se deben principalmente a las diferencias genéticas y fisiológicas entre especies, por lo que es incorrecto comparar los resultados obtenidos y arribar a conclusiones a partir de dicho análisis, a la vez que resulta inadecuado extrapolar los resultados de una especie a otra [69].

Por otro lado, si bien la Ingesta Diaria Admisible de los edulcorantes regula su consumo, a través de una encuesta a nivel nacional realizada en el año 2022, utilizando una muestra representativa de la población argentina de 1266 individuos de entre 15 a 65 años y recolectando los datos a través de 2 recordatorios de 24 horas, se obtuvo que ni el consumo promedio ni el consumo máximo reportado para los edulcorantes sucralosa, sacarina, aspartamo y acesulfame K supera este valor establecido [14]; éstos datos pueden ser de utilidad para que futuras investigaciones empleen dosis realistas de edulcorantes al evaluar el impacto de éstos en la salud.

VI. CONCLUSIONES

A través de la revisión bibliográfica realizada se constata la escasez de evidencia científica disponible sobre el impacto de los edulcorantes no nutritivos en la composición y diversidad de la microbiota intestinal humana, observando que los resultados varían en función de las metodologías utilizadas, tanto en investigaciones con humanos como en estudios en animales, generando dificultades en la formación de un consenso acerca de las recomendaciones de su consumo.

De esta manera se destaca la necesidad de realizar futuras investigaciones para comprender el impacto de los edulcorantes no nutritivos en la microbiota intestinal humana y su posible relación con la salud, subrayando la importancia de la uniformidad en las metodologías de estudio y el uso de dosis realistas de edulcorantes para facilitar la comparación de los resultados y arribar a conclusiones más sólidas.

Asimismo, cada edulcorante tiene su propia estructura química e interactúa de diferentes maneras con el organismo, por lo que resulta incorrecto extrapolar los efectos de un edulcorante en particular a todos los edulcorantes en general.

VIII. ANEXOS

ANEXO I: Base de Datos

	Variables en estudio								
Unidad de análisis	Año de realización del estudio	Objetivos del estudio	Diseño metodológico utilizado	Tamaño muestral estudiado/ Características de la muestra	Tipo de edulcorante estudiado	Dosis de edulcorante administrada	Duración del estudio	Resultados/ Impacto en la composición de la microbiota	Conclusiones a las que arribaron los autores

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Azaïs-Braesco V, Sluik D, Maillot M, Kok F, Moreno LA. A review of total & added sugar intakes and dietary sources in Europe. Nutr J 2017;16:1–15.

[2] Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Enfermedades no transmisibles. [Consultado 8 Jul 2023]. Disponible en: https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-no-transmisibles.

[3] Organización Mundial de la Salud [Internet]. Enfermedades no transmisibles. Última actualización: 16/09/2023. [Consultado 8 Jul 2023]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases.

[4] Organización Panamericana de la Salud . Alimentos y bebidas ultraprocesados en América Latina: ventas, fuentes, perfiles de nutrientes e implicaciones. Washington, D.C.: OPS; 2019. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51523/9789275320327_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

[5] Organización Panamericana de la Salud. Estrategia para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles, 2012-2025. 28.a Conferencia Sanitaria Panamericana de la OPS, 64.a Sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas; del 17 al 21 de septiembre de 2012; Washington (DC), Estados Unidos. Washington (DC): OPS; 2012.

[6] World Health Organization. A comprehensive global monitoring framework including indicators and a set of voluntary global targets for the prevention and control of noncommunicable diseases. Ginebra (Suiza): OMS; 2012.

[7] Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020. Ginebra (Suiza): OMS; 2013.

[8] Instituto Nacional de Estadística y Censos [Internet]. Factores de riesgo. [Consultado 10 Jul 2023]. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-4-32-68.

[9] Instituto Nacional de Estadística y Censos. 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional de Estadística y Censos - INDEC; Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación, 2019. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf.

[10] Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. Nutr J 2017;16. https://doi.org/10.1186/s12937-017-0278-x.

[11] Villagrán M, Lanuza F, Martinez-Sanguinetti MA, Petermann-Rocha F, Troncoso-Pantoja C, et al. La amarga realidad de los edulcorantes no nutritivos: desde una perspectiva global al contexto chileno. Rev Chil Nutr 2020;47:125–34.

[12] Barraj L, Bi X, Tran N. Screening level intake estimates of low and no-calorie sweeteners in Argentina, Chile, and Peru. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess 2021;38:1995–2011.

[13] Medin R, Medin S. Aditivos alimentarios. Alimentos. Introducción, Técnica

y Seguridad. 5ta edición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Fundación Pro Turismo; 2016, p. 176.

[14] Cavagnari BM, Gómez G, Kovalskys I, Quesada D, Brenes JC, ELANS: Estudio Latinoamericano de Nutrición y Salud. [Non-caloric sweeteners consumption in the adult population of Argentina]. Medicina 2022;82:881–90.

[15] Durán S, Cordón K, Rodríguez MP. Non-nutritive sweeteners risks, appetite and weight gain. Rev Chil Nutr 2013;40:309–14.

[16] Aldrete-Velasco J, Lopez-Garcia R, Zúñiga-Guajardo S, Riobó-Serván P, Serra-Majem L, et al. Analysis of the available evidence for the intake of non-caloric sweeteners. Expert document. Med Interna Méx 2017;33:61–83.

[17] Cavagnari BM. Edulcorantes no calóricos: características específicas y evaluación de su seguridad. Arch Argent Pediatr 2019;117:1–7.

[18] García-Almeida JM, Casado Fdez GM, García Alemán J. [A current and global review of sweeteners. Regulatory aspects]. Nutr Hosp 2013;28 Suppl 4:17–31.

[19] 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;514:181–6.

[20] Daly K, Darby AC, Shirazi-Beechey SP. Low calorie sweeteners and gut microbiota. Physiol Behav 2016;164. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.03.014.

[21] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et

al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature 2011;473. https://doi.org/10.1038/nature09944.

[22] Del Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D'Auria G, Delgado-Palacio S, Ferrer-Martínez M. Microbiota and Human Health: characterization techniques and transference. Enferm Infecc Microbiol Clin 2018;36. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.02.007.

[23] Rizzatti G, Lopetuso LR, Gibiino G, Binda C, Gasbarrini A. Proteobacteria: A Common Factor in Human Diseases. Biomed Res Int 2017;2017. https://doi.org/10.1155/2017/9351507.

[24] Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. Front Physiol 2011;2. https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00094.

[25] Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar RD. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol 2015;21. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787.

[26] Hooks KB, O'Malley MA. Dysbiosis and Its Discontents. MBio 2017;8. https://doi.org/10.1128/mBio.01492-17.

[27] Gerasimidis K, Bryden K, Chen X, Papachristou E, Verney A, Roig M, et al. The impact of food additives, artificial sweeteners and domestic hygiene products on the human gut microbiome and its fibre fermentation capacity. Eur J Nutr 2020;59. https://doi.org/10.1007/s00394-019-02161-8.

[28] Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. New Microbiol 2016;39.

[29] Álvarez J, Jm FR, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, de Pipaon M S, et al. Gut microbes and health. Gastroenterol Hepatol 2021;44. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009.

[30] Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, Bäckhed F. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. Diabetes 2013;62. https://doi.org/10.2337/db13-0844.

[31] Nishino K, Nishida A, Inoue R, Kawada Y, Ohno M, Sakai S, et al. Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 2018;53. https://doi.org/10.1007/s00535-017-1384-4.

[32] Jie Z, Xia H, Zhong SL, Feng Q, Li S, Liang S, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. Nat Commun 2017;8. https://doi.org/10.1038/s41467-017-00900-1.

[33] Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. Nat Med 2017;23. https://doi.org/10.1038/nm.4272.

[34] Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. J Allergy Clin Immunol 2016;138. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.041.

[35] Redondo-Useros N, Nova E, González-Zancada N, Díaz LE, Gómez-Martínez S, Marcos A. Microbiota and Lifestyle: A Special Focus on Diet. Nutrients 2020;12. https://doi.org/10.3390/nu12061776.

[36] da Silva ST, dos Santos CA, Bressan J. Intestinal microbiota; relevance to

obesity and modulation by prebiotics and probiotics. Nutr Hosp 2013;28. https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.4.6525.

[37] Pepino MY. Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. Physiol Behav 2015;152:450–5.

[38] Méndez-García LA, Bueno-Hernández N, Cid-Soto MA, De León KL, Mendoza-Martínez VM, Espinosa-Flores AJ, et al. Ten-Week Sucralose Consumption Induces Gut Dysbiosis and Altered Glucose and Insulin Levels in Healthy Young Adults. Microorganisms 2022;10. https://doi.org/10.3390/microorganisms10020434.

[39] Conz A, Salmona M, Diomede L. Effect of Non-Nutritive Sweeteners on the Gut Microbiota. Nutrients 2023;15. https://doi.org/10.3390/nu15081869.

[40] Nichol AD, Salame C, Rother KI, Pepino MY. Effects of Sucralose Ingestion versus Sucralose Taste on Metabolic Responses to an Oral Glucose Tolerance Test in Participants with Normal Weight and Obesity: A Randomized Crossover Trial. Nutrients 2019;12. https://doi.org/10.3390/nu12010029.

[41] Roson MI, Martinelli C, Oliva F, Presner N, Rodríguez Masip M, Texido L, et al. Consumo de bebidas endulzadas artificialmente con edulcorantes no nutritivos y su relación con el desarrollo de Síndrome Metabólico y Diabetes Tipo 2. Diaeta 2017;35:37–44.

[42] Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Gil A. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. Adv Nutr 2019;10. https://doi.org/10.1093/advances/nmy037.

[43] Bueno-Hernández N, Vázquez-Frías R, Abreu AT AY, Almeda-Valdés P,

Barajas-Nava LA, Carmona-Sánchez RI, et al. Review of the scientific evidence and technical opinion on noncaloric sweetener consumption in gastrointestinal diseases. Rev Gastroenterol Mex 2019;84. https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.08.001.

[44] Escoto JA, Martínez-Carrillo BE, Ramírez-Durán N, Ramírez-Saad H, Aguirre-Garrido JF, Valdés-Ramos R. Consumo crónico de edulcorantes en ratones y su efecto sobre el sistema inmunitario y la microbiota del intestino delgado. Biomed 2021;41:504–30.

[45] Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. PLoS One 2017;12. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178426.

[46] Plaza-Diaz J, Pastor-Villaescusa B, Rueda-Robles A, Abadia-Molina F, Ruiz-Ojeda FJ. Plausible Biological Interactions of Low- and Non-Calorie Sweeteners with the Intestinal Microbiota: An Update of Recent Studies. Nutrients 2020;12. https://doi.org/10.3390/nu12041153.

[47] Lobach AR, Roberts A, Rowland IR. Assessing the in vivo data on low/no-calorie sweeteners and the gut microbiota. Food Chem Toxicol 2019;124:385–99.

[48] Del Pozo S, Gómez-Martínez S, Díaz LE, Nova E, Urrialde R, Marcos A. Potential Effects of Sucralose and Saccharin on Gut Microbiota: A Review. Nutrients 2022;14. https://doi.org/10.3390/nu14081682.

[49] Frankenfeld CL, Sikaroodi M, Lamb E, Shoemaker S, Gillevet PM. High-intensity sweetener consumption and gut microbiome content and

predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States. Ann Epidemiol 2015;25. https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.06.083.

[50] Vamanu E, Pelinescu D, Gatea F, Sârbu I. Altered in Vitro Metabolomic Response of the Human Microbiota to Sweeteners. Genes 2019;10. https://doi.org/10.3390/genes10070535.

[51] Thomson P, Santibañez 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;122:856–62.

[52] Ahmad SY, Friel J, Mackay D. The Effects of Non-Nutritive Artificial Sweeteners, Aspartame and Sucralose, on the Gut Microbiome in Healthy Adults: Secondary Outcomes of a Randomized Double-Blinded Crossover Clinical Trial. Nutrients 2020;12. https://doi.org/10.3390/nu12113408.

[53] Serrano J, Smith KR, Crouch AL, Sharma V, Yi F, Vargova V, et al. High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice. Microbiome 2021;9. https://doi.org/10.1186/s40168-020-00976-w.

[54] Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, Mor U, Dori-Bachash M, Federici S, et al. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. Cell 2022;185. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.016.

[55] Zheng Z, Xiao Y, Ma L, Lyu W, Peng H, Wang X, et al. Low Dose of Sucralose Alter Gut Microbiome in Mice. Frontiers in Nutrition 2022;9. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.848392.

[56] Wang Q-P, Browman D, Herzog H, Gregory Neely G. Non-nutritive sweeteners possess a bacteriostatic effect and alter gut microbiota in mice. PLoS One 2018;13. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199080.

[57] Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. Gut Microbiome Response to Sucralose and Its Potential Role in Inducing Liver Inflammation in Mice. Front Physiol 2017;8. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00487.

[58] Uebanso T, Ohnishi A, Kitayama R, Yoshimoto A, Nakahashi M, Shimohata T, et al. Effects of Low-Dose Non-Caloric Sweetener Consumption on Gut Microbiota in Mice. Nutrients 2017;9. https://doi.org/10.3390/nu9060560.

[59] Palmnäs MSA, Cowan TE, Bomhof MR, Su J, Reimer RA, Vogel HJ, et al. Low-Dose Aspartame Consumption Differentially Affects Gut Microbiota-Host Metabolic Interactions in the Diet-Induced Obese Rat. PLoS One 2014;9. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109841.

[60] Bian X, Tu P, Chi L, Gao B, Ru H, Lu K. Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions. Food Chem Toxicol 2017;107. https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.04.045.

[61] Murali A, Giri V, Cameron HJ, Sperber S, Zickgraf FM, Haake V, et al. Investigating the gut microbiome and metabolome following treatment with artificial sweeteners acesulfame potassium and saccharin in young adult Wistar rats. Food Chem Toxicol 2022;165. https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113123.

[62] Nettleton JE, Reimer RA, Shearer J. Reshaping the gut microbiota: Impact

of low calorie sweeteners and the link to insulin resistance? Physiol Behav 2016;164. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.04.029.

[63] Ruiz-Ruiz JC, Moguel-Ordoñez YB, Segura-Campos MR. Biological activity of Stevia rebaudiana Bertoni and their relationship to health. Crit Rev Food Sci Nutr 2017;57. https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1072083.

[64] Sm SL, Francisco MG, Higashi B, de Almeida RTR, Krausová G, Pilau EJ, et al. Chemical characterization and prebiotic activity of fructo-oligosaccharides from Stevia rebaudiana (Bertoni) roots and in vitro adventitious root cultures. Carbohydr Polym 2016;152. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.07.043.

[65] Gardana C, Simonetti P, Canzi E, Zanchi R, Pietta P. Metabolism of stevioside and rebaudioside A from Stevia rebaudiana extracts by human microflora. J Agric Food Chem 2003;51. https://doi.org/10.1021/jf0303619.

[66] Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. Nature 2016;529. https://doi.org/10.1038/nature16504.

[67] Matusi M, Hayashi N, Konuma H, Tanimura A, Kurata H. Studies on Metabolism of Food Additives by Microorganisms Inhabiting Gastrointestinal Tract (IV). Fate of Faecal Flora in Monkey Administered Orally Sodium Cyclamate and Detection of Sodium Cyclamate Assimilating Bacteria in vitro by Anaerobic Culture. Food Hygiene and Safety Science 1976; 17(1):54-58.

[68] Mallett AK, Rowland IR, Bearne CA, Purchase R, Gangolli SD. Metabolic adaptation of rat faecal microflora to cyclamate in vitro. Food Chem Toxicol

1985;23. https://doi.org/10.1016/0278-6915(85)90048-1.

[69] Rodriguez-Yunta E. Ética de la investigación en modelos animales de enfermedades humanas. Acta bioeth 2007; 13(1)