

Revista Mexicana de
PEDIATRÍA



**Edulcorantes no calóricos
en la edad pediátrica:
análisis de la
evidencia científica**



Edulcorantes no calóricos en la edad pediátrica: análisis de la evidencia científica

Guillermo H Wakida-Kuzunoki,¹ Rocío Gabriela Aguiñaga-Villaseñor,² Rubén Avilés-Cobián,³ Manuel Antonio Baeza-Bacab,⁴ Brian M Cavagnari,⁵ Victoria del Castillo-Ruíz,⁶ Juan Calixto Hernández-Aguilar,⁷ Rebeca López-García,⁸ Angélica Martínez-Ramos Méndez,⁹ Nancy Martínez-Rodríguez,¹⁰ Fernanda Molina-Seguí,¹¹ Miriam Mercedes Padrón-Martínez,¹² Lilia Mayrel Santiago-Lagunes,¹³ Liliana Velasco-Hidalgo,¹⁴ Jenny Vilchis-Gil,¹⁵ Miguel Ángel Villasis-Keever,¹⁶ Luis Xochihua-Díaz,¹⁷ Hugo Laviada-Molina^{18,*}

¹ Hospital Central Sur de Alta Especialidad Petróleos Mexicanos, Ciudad de México; ² Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Infantil de Morelia de la SSM, Hospital de Alta Especialidad del ISSSTE de Morelia, Mich.; ³ Endocrinólogo Pediatra, Hospital General de México SSA, Ciudad de México; ⁴ Pediatría y Alergia e Inmunología Clínica, Universidad Autónoma de Yucatán; ⁵ Médico Pediatra y Doctor en Ciencias Biológicas, Centro de Investigaciones Nutricionales (CINUT), Buenos Aires, Arg.; ⁶ Genética Médica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ⁷ Neurólogo Pediatra, Hospital Infantil de México «Federico Gómez», Ciudad de México; ⁸ Logre International Food Science Consulting, Ciudad de México; ⁹ Endocrinóloga Pediatra, Educadora en Diabetes Certificada, Hospital Español, Ciudad de México; ¹⁰ Doctora en Ciencias Biomédicas, Departamento de Investigación en Salud Comunitaria, Hospital Infantil de México «Federico Gómez», Ciudad de México; ¹¹ Nutrióloga, Universidad Marista de Mérida, Yuc.; ¹² Pediatra Endocrinóloga, Clínica de Obesidad y Adolescentes, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ¹³ Lic. en Nutrición, Colaboradora Externa de la Clínica de Obesidad y Enfermedades No Transmisibles, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ¹⁴ Oncóloga Pediatra, Maestra en Ciencias Médicas, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ¹⁵ Doctora en Epidemiología, Departamento de Investigación en Salud Comunitaria, Hospital Infantil de México «Federico Gómez», Ciudad de México; ¹⁶ Pediatra, Maestro en Ciencias, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; ¹⁷ Pediatra, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ¹⁸ Endocrinólogo, Universidad Marista de Mérida, Yuc.

RESUMEN

Los edulcorantes no calóricos son aditivos alimentarios cuya función tecnológica es proporcionar sabor dulce a los alimentos, pero con un valor energético nulo o muy bajo. Existen dudas entre los consumidores sobre los riesgos para la salud

ABSTRACT

Artificial sweeteners are food additives with the technological function of conferring a sweet taste on foods, but with a very low or zero nutritional energy value. There are doubts among consumers about the health risks that might be associated

www.medigraphic.org.mx

* **Correspondencia:** HLM, hlaviada@marista.edu.mx

Citar como: Wakida-Kuzunoki GH, Aguiñaga-Villaseñor RG, Avilés-Cobián R, Baeza-Bacab MA, Cavagnari BM, Del Castillo-Ruíz V y cols. Edulcorantes no calóricos en la edad pediátrica: análisis de la evidencia científica. Rev Mex Pediatr 2017; 84(Supl. 1): S3-S23. [Non-nutritive sweeteners in children: analysis of scientific evidence]

que podrían estar asociados al uso de edulcorantes no calóricos. En la comunidad pediátrica hay interés en el cuerpo de investigación publicado que evalúa la seguridad y el posible uso de estos aditivos en niños sanos y en algunas situaciones patológicas. Después de una extensa revisión de la literatura y clasificación de la evidencia disponible, en este artículo, un grupo de trabajo intenta proporcionar a los profesionales de la salud, en particular a los pediatras, conclusiones basadas en la evaluación y la calidad de la literatura científica actual. El papel de los edulcorantes no calóricos en la infancia se integró después de revisar una serie de temas de interés que fueron objeto del análisis crítico del grupo de trabajo: su seguridad toxicológica, el impacto potencial en la obesidad y en el balance energético, la compensación calórica, en la diabetes mellitus, carcinogenicidad, teratogenicidad, alergias, fenilcetonuria, efectos gastrointestinales, metabolismo mineral y caries dental.

Palabras clave: Edulcorantes, niños, obesidad, diabetes, seguridad.

with the use of non-caloric sweeteners. In the pediatric community, there is interest in the body of research that evaluates safety and possible use of these additives in some pathological situations or in healthy children. This paper, a working group after an extensive review of the literature and grading of the available evidence, provide to health professionals and particularly pediatricians, conclusions based on the quality of scientific literature. Regarding non-caloric sweeteners in childhood, the topics of interest that are the subject of critical analysis of the working group are: toxicological safety, potential impact on obesity and energy balance, caloric compensation, diabetes, carcinogenicity, teratogenicity, allergies, neurological aspects, lactation, phenylketonuria, gastrointestinal effects, mineral metabolism and dental caries.

Key words: Sweeteners, children, obesity, diabetes, safety.

INTRODUCCIÓN

Los edulcorantes no calóricos (ENC) se consideran aditivos alimentarios. De acuerdo con el Codex Alimentarius,¹ los ENC se definen como “un aditivo alimentario (diferente de los azúcares monosacáridos o disacáridos) que confiere a un alimento un sabor dulce”. De igual manera, en el Codex Alimentarius se establece que el uso de aditivos alimentarios está justificado únicamente si ofrece alguna ventaja, no presenta riesgos apreciables para la salud de los consumidores, no induce a éstos a error y cumple una o más de las funciones tecnológicas establecidas por el Codex.² La función tecnológica de este tipo de compuestos es proveer un sabor dulce. Los ENC tienen un dulzor que puede ser de 200 a 700 veces mayor que la sacarosa (azúcar de mesa), pero su aporte calórico es nulo o muy bajo y no tienen el impacto metabólico de los azúcares.³

SEGURIDAD Y TOXICOLOGÍA

El uso “juicioso” o “adecuado” de ENC no constituye un criterio subjetivo, puesto que cuenta con los sustentos objetivos que se resumen a continuación. Todos los compuestos aprobados han pasado por un riguroso proceso de evaluación 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) es un comité científico de expertos

administrado conjuntamente por la *Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura* (FAO) y la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) que se encarga de evaluar la inocuidad y/o el riesgo de los aditivos alimentarios, coadyuvantes de elaboración, aromatizantes, residuos de medicamentos veterinarios en productos animales, contaminantes y toxinas naturales. Asimismo, evalúa la exposición y da a conocer especificaciones y métodos analíticos para cada compuesto. El JECFA ha evaluado más de 2,500 aditivos alimentarios y también difunde los principios para la evaluación de la inocuidad de las sustancias químicas presentes en los alimentos que son compatibles con los actuales criterios sobre la evaluación de riesgos, teniendo en cuenta los avances recientes de la toxicología y de otras disciplinas pertinentes.⁴

Cada agencia nacional y organización internacional tiene sus propios lineamientos para evaluar un compuesto propuesto como aditivo alimentario. Sin embargo, dado que las valoraciones están basadas en sólidos principios de evaluación de riesgo, la información que se solicita para análisis es muy similar. Los protocolos de los estudios toxicológicos deben estar basados en el uso de lineamientos con reconocimiento internacional.⁵ La *figura 1* muestra un diagrama general del proceso de evaluación que sigue el JECFA, sus publicaciones y un esquema general de la evaluación a nivel nacional e internacional.

Como parte del proceso de evaluación de aditivos alimentarios se toma en cuenta la siguiente información:⁶

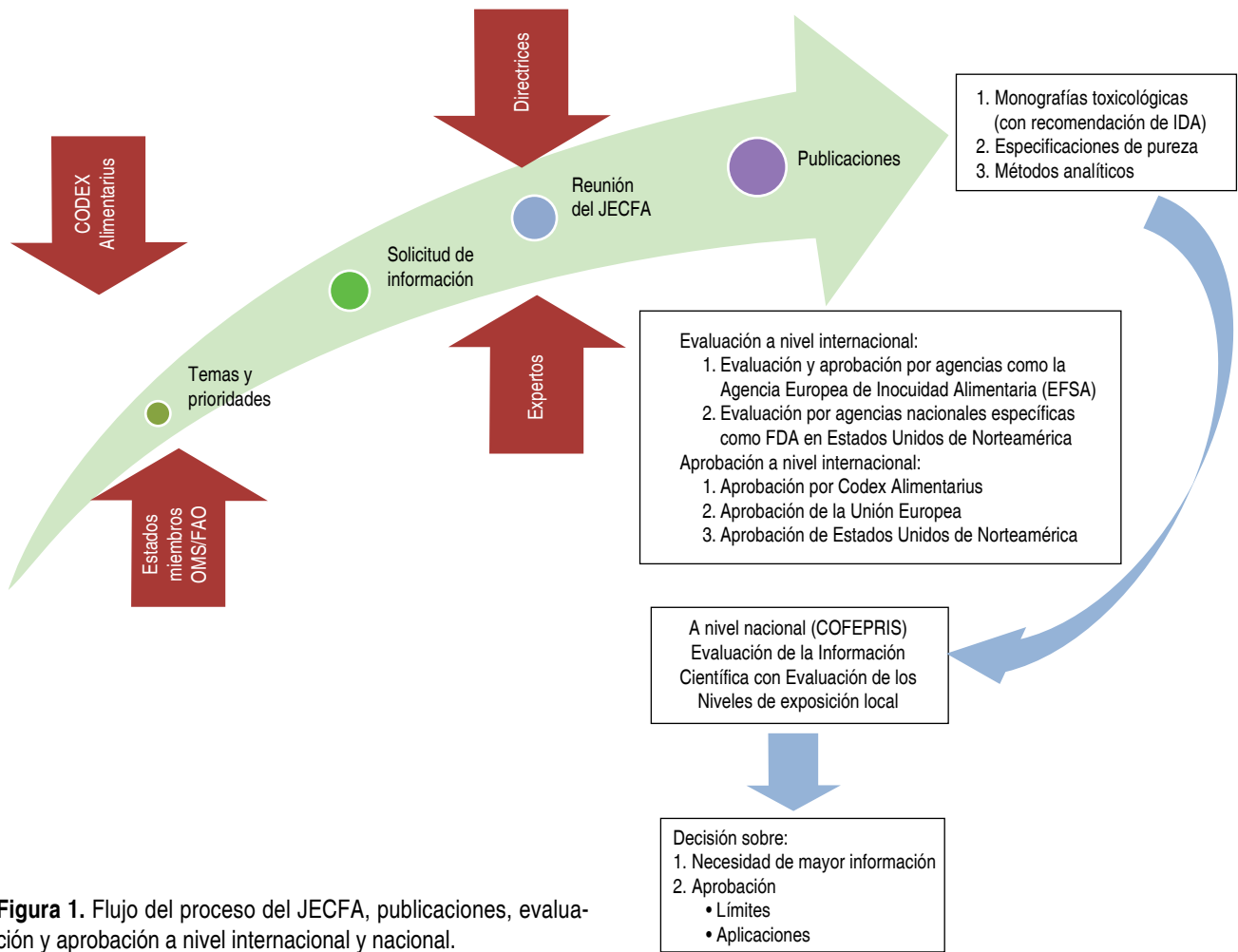


Figura 1. Flujo del proceso del JECFA, publicaciones, evaluación y aprobación a nivel internacional y nacional.

1. Datos técnicos

- a. Identidad de la sustancia.
- b. Características microbiológicas.
- c. Especificaciones químicas y microbiológicas propuestas.
- d. Proceso de manufactura.
- e. Métodos de análisis en alimentos.
- f. Reactividad y estabilidad en alimentos.
- g. Justificación tecnológica y usos propuestos.
- h. Exposición estimada.
- i. Información sobre aprobaciones en otros países.

2. Datos toxicológicos

- a. Información general.
- b. Metabolismo y farmacocinética (estudios de absorción, distribución, metabolismo y excreción).

- c. Toxicidad subcrónica.
- d. Genotoxicidad.
- e. Toxicidad crónica y carcinogenicidad.
- f. Toxicidad reproductiva y de desarrollo.
- g. Otros estudios considerados necesarios dependiendo de la estructura química o de la estructura del compuesto en evaluación.

Como parte de la evaluación de un aditivo alimentario, los comités establecen una ingestión diaria admisible (IDA). El JECFA define la IDA de la siguiente manera “para un humano, expresado con base en el peso corporal, es la cantidad de un aditivo alimentario que puede tomarse diario como parte de la dieta, incluso durante toda la vida sin riesgo alguno”.⁷

La IDA es un estimado conservador que incorpora un factor de seguridad considerable. Para calcular la IDA se toma la dosis en la que no se observó algún

efecto adverso (NOAEL) en los estudios toxicológicos en animales y, si es el caso, en humanos y se divide entre un factor de seguridad.⁸ El *cuadro 1* resume las características principales de los edulcorantes aprobados más relevantes.

Cabe mencionar que en los principios generales de evaluación de riesgo utilizados por el JECFA se toma en cuenta un factor de seguridad o incertidumbre. Para dejar un margen de seguridad prudente a las incertidumbres inherentes a la extrapolación de los datos sobre toxicidad en animales de laboratorio a posibles efectos en humanos, y a las variaciones entre humanos. Se considera que es preferible establecer valores guía para límites de exposición basados en criterios de salud que abarquen a toda la población. Por lo general, estos valores se fijan para proteger a la subpoblación más vulnerable sobre la base de resultados sanitarios cruciales en los más susceptibles. La IDA no representa un nivel máximo de ingestión diaria y no debe considerarse como un punto en 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, dividido entre un factor de seguridad. Se calcula a partir de un valor en el que no se observan efectos adversos, incluso en estudios de carcinogenicidad, reproducción y desarrollo.⁹⁻¹³

Asimismo, las determinaciones de la exposición alimentaria que se usan para establecer los límites dentro de los que un compuesto es aprobado, abarcan a la población general y también a grupos vulnerables o en los que se prevé una exposición significativamente diferente de aquélla de la población general (por ejemplo, lactantes, niños, embarazadas, ancianos, vegetarianos). En los mismos principios generales de evaluación de riesgo se destaca que “es preferible establecer valores guía para límites de exposición basados en criterios de salud que abarquen a toda la población. Por lo regular, estos valores se fijan para proteger a la subpoblación más vulnerable sobre la base de resultados sanitarios cruciales en los más susceptibles”.¹⁴

Es importante tomar en cuenta que, dada la intensidad de dulzor de estos compuestos, su dosificación en un producto terminado es mínima, pues se requiere muy poco para alcanzar un nivel de dulzor equivalente al que se obtiene con la sacarosa. El *cuadro 2* muestra un cálculo promedio de la cantidad de refrescos o sobres de edulcorante que tendría que consumir un niño de 20 kg para llegar a la IDA. Se considera que el nivel de exposición es a dosis muy pequeñas del compuesto.¹⁵⁻¹⁷

En virtud de las consideraciones citadas anteriormente, la determinación de seguridad de los ENC

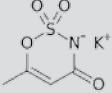
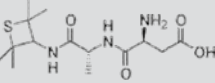
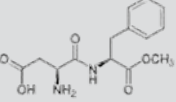
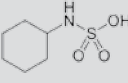
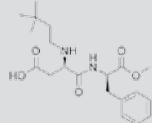
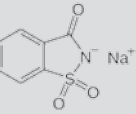
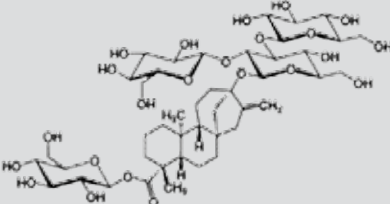
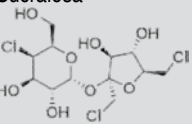
basada en la opinión técnica del JECFA cubre a todos los subgrupos de población, incluyendo al pediátrico. Puede concluirse que cuando un ENC es aprobado, ha pasado por un riguroso proceso de evaluación toxicológica que respalda la seguridad en todos los subgrupos de población, incluyendo la población pediátrica.

En México se toman en cuenta las evaluaciones de riesgo emitidas por los organismos internacionales como el JECFA, la Agencia de Inocuidad Alimentaria de la Unión Europea (EFSA) y la FDA, como base para el proceso de evaluación. Con el sustento de las evaluaciones toxicológicas se considera la exposición específica para la población mexicana y se toman decisiones sobre los límites y categorías de alimentos con los que se aprobará el compuesto. Los edulcorantes no calóricos se consideran aditivos alimentarios (*Figura 1*). De acuerdo con la Ley General de Salud¹⁸ un aditivo es “cualquier sustancia permitida que, sin tener propiedades nutritivas, se incluya en la formulación de los productos y actúe como estabilizante, conservador o modificador de sus características organolépticas para favorecer ya sea su estabilidad, conservación, apariencia o aceptabilidad”. Por su parte, el Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios¹⁹ define como un edulcorante no calórico la sustancia natural o sintética que puede sustituir parcial o totalmente el dulzor del azúcar.

La lista de todos los productos permitidos como edulcorantes está 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.²⁰

Estos compuestos están aprobados para muchas aplicaciones en alimentos, bebidas, suplementos alimenticios y bebidas alcohólicas. Si se toma en cuenta el caso específico de las poblaciones pediátricas, puede notarse que las categorías específicas de alimentos *para lactantes y niños de corta edad no están incluidas en las permitidas en el acuerdo*. Sólo se incluyen categorías de alimentos para la población en general. Para tal fin, la Norma Oficial Mexicana NOM-131-SSA1-2012 productos y servicios. Fórmulas para lactantes, de continuación y para necesidades especiales de nutrición. Alimentos y bebidas no alcohólicas para lactantes y niños de corta edad. Disposiciones y especificaciones sanitarias y nutrimentales. Etiquetado y métodos de prueba²¹ define a los lactantes como: *niños hasta los doce meses de edad* y a los niños de corta edad como *mayores de doce meses y hasta treinta y seis meses de edad*. Por otra parte, el numeral 6.8 de esta misma Norma establece que “en la elaboración de los produc-

Cuadro 1. Generalidades sobre algunos de los edulcorantes no calóricos más relevantes.

Compuesto	Intensidad de dulzor	IDA (mg/kg pc/día)	Fecha de descubrimiento	Características generales de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME)
<p>Acesulfamo-K</p> 	150-200	15 mg/kg pc/día	1966	Se absorbe, se elimina sin cambio.
<p>Alitame</p> 	2000	0-1 mg/kg pc/día	1980	Se absorbe bien, se elimina por hidrólisis y S-oxidación.
<p>Aspartame</p> 	150-200	0-40 mg/kg pc/día	1965	Se hidroliza en el estómago a sus componentes dietarios.
<p>Ácido cicláamico y sus sales (ciclamarato)</p> 	30-50	0-11 mg/kg pc/día	1937	No se absorbe, una fracción se hidroliza por la microbiota intestinal a ciclohexilamina (CHA), la fracción que se absorbe se excreta sin cambios.
<p>Neotame</p> 	8000-13000	0-2 mg/kg pc/día	1990	20-30% se absorbe y se hidroliza por esterasas.
<p>Sacarina</p> 	300-500	5 mg/kg pc/día	1879	Se absorbe bien, se elimina sin cambios, se acumula en placenta.
<p>Glicósidos de Esteviol Rebaudiosido A</p> 	200-300	0-4 mg/kg pc/día * RebA: 12 mg/kg pc/día	1899	No se absorbe y se hidroliza por la microbiota intestinal a esteviol que se absorbe, se conjuga y se elimina por vía urinaria.
<p>Sucralosa</p> 	600	0-15 mg/kg pc/día	1976	No se absorbe fácilmente, se excreta principalmente sin cambios.

mg/kg pc/día, miligramo por kilogramo de peso corporal por día. *Expresado como equivalentes de esteviol.

Fuente: Adaptado de: Nabors LA, Kockritz JL, Ludke RL, Bernstein JA. Enhancing school-based asthma education efforts using computer-based education for children. *J Asthma*. 2012; 49(2): 209-212. Sánchez C. *Edulcorantes*. Magnuson y cols. 2016.

tos objeto de esta norma podrán utilizarse los aditivos listados en el acuerdo bajo las especificaciones establecidas en el mismo”. Por lo tanto, puede inferirse que en los productos diseñados específicamente para niños hasta de tres años de edad, no está permitido incluir edulcorantes no calóricos.

Análisis de la evidencia sobre edulcorantes no calóricos

En México la obesidad ha sido declarada por las más altas autoridades de salud como emergencia epidemiológica. De acuerdo con las encuestas nacionales de 2016 los niños de 5 a 11 años de edad tienen una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad de 33.2%, mostrando una mínima reducción de 1.2 puntos porcentuales con respecto a 2012.²²

La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en niños es mayor en las localidades urbanas que en las rurales (34.9 versus 29.0%), aunque el mayor crecimiento se está produciendo actualmente en las áreas rurales con respecto a las urbanas, donde parece haber alcanzado una meseta. Sin embargo, en adolescentes de 12 a 19 años la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue de 36.3%, siendo 1.4 puntos porcentuales superior a la prevalencia reportada en 2012. Entre las grandes regiones de México no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Por otra parte, en una recomendación basada en evidencia emitida en 2015 para la prevención y tratamiento del incremento del peso corporal y la caries dental la *Organización Mundial de la Salud* sugiere reducir el consumo de azúcares añadidos a menos de 10% del aporte calórico total diario tanto en niños como en adultos (recomendación fuerte) y de manera “condicionada” (es decir opcional y con menor énfasis) una reducción adicional de menos de 5% diario de la ingesta calórica total.²³

Esta recomendación considera como azúcares añadidos los “azúcares libres” disacáridos y monosacáridos agregados (azúcar, jarabe de maíz, etc.) a los alimentos o bebidas por el consumidor, o bien durante el proceso industrial de manufactura, que incluyen miel, jarabes, jugos de frutas o concentrados de jugo de frutas, incluso los de origen natural.

En este contexto cobra relevancia analizar si los edulcorantes no calóricos pueden ser o no una herramienta útil y segura para sustituir y reducir en la dieta el aporte de carbohidratos simples añadidos, como lo recomienda la OMS.

Posición de otras sociedades pediátricas. Al día de hoy existen pocas recomendaciones explícitas para el consumo de edulcorantes artificiales en niños y adolescentes. Por otro lado, los escasos documentos de las sociedades médicas presentan diferentes matices. En el año 2007 el *Instituto de Medicina (IOM)*²⁴ elaboró

Cuadro 2. Ingestión diaria admisible en latas de refresco y sobres (formulación comercial promedio) con edulcorantes no calóricos en población pediátrica.

Compuesto	Dulzor (x sacarosa)	IDA (JECFA) mg/kg pc	Año (más reciente IDA)	Número de latas de refresco (355 mL) para alcanzar IDA en un niño de 20 kg	Número de sobres para alcanzar IDA en un niño de 20 kg
Aspartamo	180	40	1980	13.3	23
Ciclamato	30	11	1982	-	-
Ace-K	200	15	1991	11	6
Sucralosa	600	15	1991	3.6	60
Sacarina	300	5	1993	3.2	2.5
Alitame	2000	1	2002	-	-
Neotame	7000	2	2004	-	-
Glicósidos de esteviol	250-450	4	2008	-	3

Fuente: Adaptado de: ADA Evidence Analysis Library (EAL). The truth about artificial sweeteners or sugar substitutes. How much is too much? American Dietetic Association. 2011.

un documento en el cual indica que no hace recomendaciones sobre el uso de edulcorantes artificiales en los niños, pues considera que las bebidas endulzadas artificialmente desplazan la leche y el jugo. El IOM afirmó que se necesitan más investigaciones sobre la eficacia de los edulcorantes artificiales para el control del peso, así como estudios más amplios sobre los efectos de la seguridad a largo plazo cuando los edulcorantes artificiales se consumen durante muchos años a partir de la infancia o la adolescencia.

En contraste, al referirse a los niños específicamente, la *American Dietetic Association* declaró que los edulcorantes artificiales son seguros de usar dentro del rango de la IDA.

La *Academia Americana de Pediatría* declaró que los edulcorantes artificiales han sido inadecuadamente estudiados para su uso en niños y que no deberían formar una parte significativa de su dieta.¹⁷

Según el *Comité de Nutrición de la Sociedad Española de Pediatría*,²⁵ con base en la normativa europea (Directiva 89/398/CEE), los ENC no pueden utilizarse en las fórmulas para lactantes, fórmulas de continuación, cereales, alimentos infantiles ni en alimentos dietéticos para niños de corta edad destinados a usos médicos especiales, excepto cuando se indique expresamente. A la vista de la recomendación de no añadir edulcorantes a los alimentos destinados a lactantes y niños de corta edad, dicho comité no aconseja su empleo en niños de uno a tres años. Sin embargo, el comité también afirma que los edulcorantes son seguros en la población general, incluyendo las mujeres embarazadas.

El documento continúa señalando que en la infancia este tipo de aditivos sólo deben usarse como una alternativa cuando otras formas de prevención de la obesidad no sean suficientes. Una excepción es el uso de las gomas de mascar con ENC para prevenir las caries o su uso en productos farmacéuticos.

Finalmente, el comité señala que los ENC asociados a una alimentación moderada y equilibrada pueden ayudar a limitar el consumo de azúcar refinado en la dieta, así como para la prevención de enfermedades como la obesidad y la diabetes.

Objetivo de la presente revisión

El presente documento tiene por objetivo orientar a los profesionales de la salud que atienden población pediátrica sobre la evidencia reportada con respecto al consumo de ENC en niños y adolescentes. Para ello se realizó una revisión exhaustiva de la literatura

en revistas indizadas sobre el tema, clasificando los artículos por subtemas y utilizando la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) <http://www.gradeworkinggroup.org/> para evaluar la calidad de la evidencia según el diseño del estudio y la calificación de sesgos (*Cuadros 3 y 4*).²⁶

La tarea de búsqueda y calificación de la evidencia fue realizada de manera independiente por investigadores de la Línea de Nutrición y Metabolismo de la *Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Marista de Mérida*, México.

El grupo de expertos que participó en la integración del presente documento estuvo integrado por médicos pediatras generales o con alguna subespecialidad pediátrica (endocrinología, gastroenterología, neurología), además de nutriólogos clínicos e investigadores. A continuación se presenta un resumen de la evaluación y las conclusiones de diversos subtemas analizados por el grupo de expertos, tomando en cuenta la mejor evidencia disponible en el momento para sustentar cada conclusión. Al final de cada subtema analizado (fruto de las mesas de análisis del grupo de trabajo) se presenta la posición consensuada.

Edulcorantes no calóricos y el peso corporal en niños

Desafortunadamente, existen vacíos de información sobre el efecto de los edulcorantes no calóricos en el peso en edad pediátrica, por lo que es imposible hacer referencia a los escasos estudios en niños sin antes repasar la información más robusta obtenida en adultos.

Estudios observacionales en adultos

Una parte de los estudios observacionales de cohortes ha arrojado vinculaciones estadísticas positivas entre aumento del peso corporal y el consumo de ENC. En otros trabajos con este mismo diseño no se ha encontrado esa asociación. Por ejemplo, el *San Antonio Heart Study* (2008) informó una asociación positiva entre el consumo de bebidas endulzadas artificialmente y la incidencia de sobrepeso y obesidad en adultos durante un seguimiento de siete a ocho años. El cambio en el IMC en este periodo (diferencias en la *delta* del IMC) fue 47% mayor entre los consumidores de ENC que entre los no consumidores (+1.48 kg/m² versus + 1.01 kg/m²).²⁷ Por su parte, el estudio MESA indicó que el consumo diario de refresco dietético se asociaba a un

riesgo 36% mayor de síndrome metabólico (HR 1.36 [IC 1.11-1.66]) y 67% mayor de diabetes tipo 2 (HR 1.67 [IC 1.27-2.20]).²⁸

Un meta-análisis publicado en 2017²⁹ agrupó estos dos estudios y otro más basado en una encuesta telefónica en Australia (12,987 pacientes adultos) y reveló que los individuos que consumían refrescos con ENC tenían un *riesgo relativo (RR)* incrementado de obesidad de 1.59 (IC 1.22-2.08), concluyendo que el consumo regular de soda endulzada con edulcorantes sin calorías se asociaría significativamente al aumento del riesgo general de sobrepeso y obesidad. Los propios autores señalan como una limitación del estudio que los tres artículos incluidos en el meta-análisis son observacionales y por tanto, el resultado debe ser reportado como una asociación, pero sin asegurar una relación causal. En contraste, hay otros estudios observacionales en adultos que no evidencian dicha asociación. En otros más, en los que sí se detecta una asociación positiva al realizar ajustes estadísticos para eliminar el factor de la adiposidad como factor confusor, la asociación se disipa. Varios autores atribuyen esta asociación al fenómeno de *causalidad inversa* indicando que las personas que tienen factores

de riesgo de obesidad, consumen con más frecuencia ENC como medida para tratar de mitigar su propensión a la ganancia de peso. De manera que en ellos el uso de ENC es consecuencia de su preocupación por dicha propensión y no su causa.

Estudios observacionales en niños

También hay algunos estudios observacionales realizados en niños que muestran, unos sí y otros no, una posible vinculación entre el aumento de peso y la ingesta de bebidas con ENC.⁹

Una revisión sistemática publicada en *Pediatrics* en 2016 evaluó el efecto del consumo de ENC en el peso de los niños en estudios observacionales prospectivos entre 2001 y 2014, con un seguimiento entre seis meses y 12 años. Tres de los seis estudios identificaron una asociación entre la exposición a ENC y el aumento del IMC o bien acumulación de masa grasa.³⁰

No obstante, vale la pena tomar en cuenta que los estudios epidemiológicos observacionales no son capaces de establecer que los ENC causen el aumento de peso, sino que solamente pueden generar una hipótesis a corroborarse con base en la asociación reportada.

Cuadro 3. Clasificación del nivel de evidencia según el sistema GRADE.

Tipo de estudio	Nivel de calidad <i>a priori</i>	Desciende si	Sube si	Nivel de calidad a posteriori
Estudios aleatorizados	Alta	Riesgo de sesgo -1 importante -2 muy importante	Efecto +1 grande +2 muy grande	Alta Moderada
		Inconsistencia -1 importante -2 muy importante	Dosis –respuesta +1 gradiente evidente	
Estudios observacionales	Baja	No evidencia directa -1 importante -2 muy importante	Todos los factores de confusión +1 reducirían el efecto observado +1 sugerirían un efecto espurio si no hay efecto observado	Baja
		Imprecisión -1 importante -2 muy importante		Muy baja
		Sesgo de publicación -1 probable -2 muy probable		

Fuente: Adaptado de: 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): 82-88.

Una posibilidad es que algún(os) ENC pudieran efectivamente favorecer la ganancia de peso, pero dado que esto no se ha corroborado en ningún ensayo clínico controlado, es más probable que existan diferencias genéticas (propensión conocida a la obesidad y/o diabetes tipo 2) y de estilo de vida entre los niños y las familias que consumen ENC y los que no.³¹ En este punto coinciden la mayoría de los expertos y sociedades médicas internacionales, ya que al tratarse de estudios observacionales (y no estudios de intervención), las asociaciones positivas podrían deberse a factores mediadores como la adiposidad, entre otros factores de confusión. Por ello cuando se realizan ajustes tomando en cuenta el IMC, los antecedentes familiares o personales de diabetes tipo 2, la asociación entre ENC y sobrepeso/obesidad tiende a desaparecer en la mayoría de los estudios en los que la asociación “cruda” se reportó como positiva.^{32,33}

Con base en lo anterior, la *Academia Americana de Nutrición y Dietética* señala que el hecho de que algunos estudios observacionales informen que las personas que consumen ENC tienen más probabilidades de aumentar de peso no significa que los ENC causen este aumento, sino más bien que personas con sobrepeso u obesidad o con factores de riesgo de obesidad como podrían ser antecedentes familiares de diabetes u otros, son más propensas a consumirlos.¹⁷

En coincidencia, la declaración conjunta de la *Asociación Americana del Corazón* y de la *Asociación Americana de Diabetes*, señalan que entre los estudios observacionales “existen enormes limitaciones para evaluar con precisión la ingesta de ENC, los factores de confusión y la determinación de la direccionalidad (posible causalidad inversa)”.³⁴

Al respecto, la *Asociación Española de Pediatría* concluye que si bien algunos (no todos, ya que un buen número de estudios observacionales no ha encontrado esta asociación) han relacionado el aumento del IMC con el consumo de edulcorantes no calóricos, estos datos no deben interpretarse como prueba de una relación causal, sino más bien como un signo de que la probabilidad de consumo es mayor en la población de obesos y sedentarios.²⁶

Más allá de estas consideraciones, cuando se ha llevado un meta-análisis de los resultados de estudios epidemiológicos (meta-análisis de 2016 incluyó 12 estudios observacionales) se aprecia que las asociaciones reportadas no fueron consistentes: un número similar de estudios informó asociaciones en cada dirección con respecto al riesgo de ganancia de peso corporal u obesidad. Dicho meta-análisis no mostró cambios en el IMC con el consumo de ENC.³⁵

Estudios controlados y aleatorizados a corto plazo

En una revisión de Foyert et al. se encontraron cuatro estudios de intervención (374 niños en total) que examinaron los efectos de los ENC en el peso corporal de los niños durante 12-25 semanas. Estos ensayos controlados aleatorizados a corto plazo sugieren que los ENC son neutros o reducen mínimamente el IMC en adolescentes con sobrepeso y obesidad.³¹

El mencionado meta-análisis de Rogers de 2016³⁵ agrupó los estudios de intervención (adultos y niños) de más de un día de duración y halló que para todas las comparaciones de tratamiento (ENC versus controles o contra comparadores relevantes), el grupo de ENC tuvo los valores absolutos más bajos de ingesta energética:

Cuadro 4. Significado de los niveles de calidad de la evidencia.

Calidad de la evidencia	Definición
Alta	Hay una alta confianza en la que el estimador del efecto se encuentra 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 al 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 al efecto real

Fuente: Adaptado de: 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): 82-88.

resultando en una reducción de entre -75 y -514 kcal por día para las comparaciones con alimentos o bebidas endulzados con azúcar. Asimismo, se reportó un promedio de -126 kcal ingeridas por día en la comparación individual contra beber el equivalente al volumen de agua sin edulcorante.

Ensayos controlados y aleatorizados en adultos

La naturaleza de corto plazo de la mayoría de los estudios de intervención experimental limita su capacidad para observar el cambio de peso a largo plazo. Además, el apoyo individual del personal del estudio (se dice que los estudios de intervención modifican “la vida real”) y la mayor conciencia relacionada con el consumo de ENC entre los participantes del estudio limitan la generalización de los hallazgos. Sin embargo, son el mejor diseño para establecer causalidad.³⁴

En 2016 se realizó un estudio en 303 adultos con sobrepeso/obesidad en un programa de control de peso, comparando el consumo de agua (710 mL/día) con el de bebidas con ENC durante un año. El grupo que ingirió agua bajó 2.45 ± 5.59 kg, mientras que el grupo que ingirió bebidas con ENC bajó 6.21 ± 7.65 kg ($p < 0.001$). También mejoró la circunferencia de cintura (media de -8.67 versus -4.17 cm). Cuarenta y cuatro por ciento de los asignados a bebidas con ENC bajó al menos 5% de su peso inicial, a diferencia del grupo asignado a agua, que sólo 25% logró dicho objetivo. Puede decirse que las conclusiones del estudio son que las bebidas con ENC ayudan al control de peso a largo plazo en adultos.³⁶ Por el contrario, otro ensayo clínico en condiciones similares en sujetos sometidos a una dieta de reducción durante seis meses mostró un mayor pero discreto descenso de peso y de variables metabólicas en el grupo intervenido con agua, comparándolo con otro grupo que se aleatorizó a bebidas con ENC.³⁷ Incluso en adultos existen dificultades para realizar ensayos clínicos controlados que a largo plazo puedan establecer el efecto en el peso de estos edulcorantes.

Ensayos controlados y aleatorizados en niños

En 2012 se publicó un estudio a largo plazo (18 meses) en niños. El estudio DRINK fue un ensayo randomizado y controlado con 641 niños (de 5 a 12 años) en quienes se evaluó el peso corporal en relación con la ingesta de bebidas azucaradas (250 mL=104 kcal) versus bebidas con ENC. El peso corporal medio fue aproximadamente 0.82 kg menor (y con una ganancia de 0.55 kg menor de grasa corporal) en el grupo con ENC.³⁸

Por su parte, en un estudio de Taljaard et al. (2013) se suministraron bebidas endulzadas (sucralosa y acesulfamo-K versus sacarosa) y con micronutrientes a 414 niños sudafricanos (de 6 a 11 años) durante 8.5 meses, con el objetivo de evaluar mejoras en el crecimiento y la cognición.³⁹ Este estudio arrojó resultados contrastantes al informar que los niños que recibieron ENC tuvieron un aumento significativo en el puntaje Z de peso por edad. Como los participantes sudafricanos de este estudio tenían insuficiencias nutricionales (14% con insuficiencia ponderal) y la heterogeneidad clínica entre estos dos estudios en niños es muy significativa, no fue posible agruparlos para realizar un meta-análisis.³⁰

Posición consensada por el grupo de expertos

- a) *Existe un peso razonable de evidencia a favor del consumo de ENC –en reemplazo de azúcar– como una herramienta útil para la reducción de la ingesta energética y el peso corporal relativo. No hay evidencia en los estudios de intervención en adultos de que los ENC incrementen el peso corporal. Sin embargo, hay que enfatizar que el consumo de ENC per se no resulta en una pérdida de peso si se sustituyen hidratos de carbono simples con otros alimentos. **Calidad de la evidencia A.***
- b) *Algunos estudios observacionales tienden a mostrar correlaciones positivas entre el consumo de ENC y el aumento de peso en niños y adolescentes de manera similar en que se aprecia en parte de los estudios de cohortes en adultos. Sin embargo, dicho diseño no permite establecer que los ENC causen aumento de peso, ya que es probable que existan distintos estilos de vida y diferencias genéticas entre los niños y las familias que optan por consumir ENC en comparación con las que no lo hacen, dando lugar a situaciones de causalidad inversa. **Calidad de la evidencia B.***
- c) *los estudios aleatorizados y controlados a corto plazo en niños han demostrado que el uso de ENC parece al menos neutro para el IMC, o bien que tiene efectos modestos en la reducción del peso en adolescentes con sobrepeso y obesidad. **Calidad de la evidencia B.***
- d) *Pocos estudios han evaluado el efecto a largo plazo de la exposición a ENC desde etapas tempranas de la vida en la salud metabólica, por lo que al día de hoy no hay evidencia suficiente para determinar si existe una asociación entre la exposición temprana a los ENC en niños y la salud metabólica a largo plazo. Se necesitan más investigaciones para comprender el*

*impacto metabólico de la exposición a ENC durante la gestación, la lactancia y la infancia, así como para informar sobre recomendaciones basadas en evidencia para el uso de ENC en esta población a largo plazo. **Calidad de la evidencia D.***

Compensación en la ingesta energética en niños y adolescentes

El hecho de que la administración de edulcorantes no calóricos antes o con un tiempo de ingesta de alimentos (“precarga”) induce a un aumento del consumo energético, ha sido objeto de debate científico en las últimas décadas. A este incremento en el aporte calórico inducido presuntamente por los edulcorantes no calóricos se le llama “compensación”.

La compensación puede tomar dos formas:

- a) fisiológica: el cuerpo podría estar esperando más calorías, por lo que el individuo tendría más hambre y por lo tanto comería más; y
- b) psicológica: la persona piensa que puede permitirse comer más alimentos ricos en energía porque ya está consumiendo menos calorías en alimentos o bebidas con ENC.

Diversos ensayos clínicos en niños han evaluado el efecto en la ingesta de precargas con edulcorantes no calóricos (Birch en 1988 y Anderson en 1989), comparándolos con cargas de sacarosa para posteriormente evaluar la selección libre de alimentos.^{40,41}

En estos ensayos ni el ciclamato ni el aspartamo afectaron la composición proporcional de los macronutrientes de la dieta. Tampoco se encontró que aumentara el ingreso de calorías ingeridas tras la precarga. Estos autores también evaluaron una medición subjetiva de respuesta con escalas análogas visuales de hambre y saciedad cinco minutos antes de iniciar un almuerzo. Los niños reportaron una disminución de la *sensación* de saciedad con el aspartamo, pero como ya se mencionó, no se demostró un incremento real de la energía consumida durante el subsiguiente almuerzo en el que los niños pudieron escoger libremente la cantidad y tipo de alimentos. Resulta interesante el reporte de Birch que indica que el aspartamo en forma de precarga produjo menor incremento del apetito comparado con el agua sin edulcorante, pero comparada con agua endulzada con sacarosa, el aspartamo –de manera similar al agua– tuvo menos efecto saciante que el azúcar, lo que se explica por el casi nulo contenido

energético de este endulzante no calórico. Al parecer el aspartamo *por sí mismo* no generó aumento de la ingesta de alimentos en estos experimentos en niños.

Parece claro que para que los ENC contribuyan con éxito a reducir las calorías de los azúcares agregados también deberían evitar la compensación. Mattes y Popkin examinaron detalladamente la evidencia disponible de los efectos de los ENC en el apetito compensatorio y la ingesta de alimentos, describiendo ocho mecanismos potenciales. Dicha revisión concluyó que la evidencia disponible fue insuficiente para refutar o apoyar cada uno de estos posibles mecanismos por los cuales los ENC podrían aumentar el apetito o la ingesta de energía.⁴² A pesar de lo anterior, otros trabajos sugieren que sí existe compensación después de consumir alimentos o bebidas que contienen ENC, aunque esta compensación es parcial. En los estudios en los que se ha mostrado el fenómeno compensatorio, se ha cuantificado el promedio de compensación (en las 24 horas posteriores al consumo de aspartamo) en el que se observó un incremento de +32% de las calorías. Por tanto, -68% del déficit energético original (producto de la ausencia de calorías del ENC) no fue compensado.³⁵ Al evaluar las bebidas, la compensación fue sólo de 15% durante las siguientes 24 horas, por lo que al haber menos compensación con bebidas que con alimentos, el reemplazo de bebidas endulzadas por bebidas con ENC resulta en una reducción *net*a más efectiva de las calorías.⁴³

Rogers et al. realizaron en 2015 una revisión sistemática que incluyó una serie de estudios en 476 niños; compararon precargas en solución acuosa de diferentes edulcorantes no calóricos contra sacarosa antes de un horario de comida. El resultado del meta-análisis reveló que la ingesta energética acumulada se redujo con las soluciones con edulcorantes no calóricos, en contraste con las precargas de sacarosa. Sin embargo, los autores reportaron un alto grado de heterogeneidad en los métodos de los estudios incluidos. El promedio de reducción de la ingesta a favor de los edulcorantes no calóricos representa una disminución de -39 kilocalorías.³⁵

Este “ahorro” de energía obtenido con edulcorantes en niños parece menor que el observado en experimentos similares en adultos, en quienes el déficit calórico con ENC fue mayor: -119 kcal, lo cual indicaría que los niños presentan una mayor compensación que los adultos. Sin embargo, dicha compensación no anula el balance energético negativo obtenido de la sustitución de azúcares. En conclusión este balance calórico energético negativo en los niños parece ser menor que en los adultos. Posiblemente este fenómeno no sea de igual magnitud con las diferentes moléculas de los distintos

ENC, ya que la mayoría de los estudios de compensación se realizaron con aspartamo cuando otras moléculas no estaban aún disponibles. En algunos estudios se muestra un efecto compensatorio similar al del agua, que al no contener calorías, cuando se administra también como precarga, genera una “compensación” cuando se le compara con bebidas con azúcares.

En resumen, es importante destacar que la diferencia de ahorro de calorías con los ENC parece menor en los niños que en los adultos. Si bien en ambos la compensación fue parcial, en adultos ronda +43% y en niños +70%, siendo restado de -100% de calorías ahorradas por el endulzante sin calorías, cuando con éste se sustituyen las calorías de los azúcares.

Sin duda, en el manejo de la obesidad infantil cada paciente debe ser evaluado integralmente y de manera individualizada, tomando en cuenta aspectos socio-culturales y económicos. Es de particular importancia determinar los hábitos de la familia y la presencia de comorbilidades asociadas como síndrome metabólico, hígado graso, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemias. El objetivo de un plan de alimentación debe enfatizar no tanto el uso de ENC, sino la reducción de la cantidad de azúcares en la dieta, quedando el ENC como un coadyuvante para conseguir ese objetivo.

Posición consensuada por el grupo de expertos.

El concepto de compensación hace referencia a recuperar parcialmente las calorías ahorradas por el ENC en posteriores ingestas. Ello implica que la reducción inmediata de energía y carbohidratos que se obtiene a través del uso de un edulcorante sin calorías (o muy bajo en calorías) podría ir seguida de un aumento subsiguiente más allá de lo que se habría consumido en ausencia del reemplazo con ENC. No todos los trabajos en los que se ha investigado se comprueba la existencia de compensación y posiblemente no sea igual con cada uno de los diferentes ENC. Hay heterogeneidad en los resultados y en la metodología utilizada para evaluar este desenlace.

Si bien la ingesta de ENC puede llevar a una compensación en ingestas posteriores, esta compensación es parcial, pues las calorías finalmente ingeridas son menores que si se hubiese ingerido azúcar en lugar de ENC. La compensación parece menor con los líquidos que con los alimentos sólidos. La compensación es mayor en niños que en adultos. En el balance final los estudios aleatorizados y controlados a corto plazo demuestran que el consumo de ENC en lugar de azúcar

*reduce en general la ingesta energética, sin apreciarse que los ENC aumenten el apetito. Si los ENC se utilizan para reemplazar alimentos o bebidas azucaradas, podrían reducir modestamente la ingesta de energía y de carbohidratos. **Calidad de la evidencia A.***

Efecto de los edulcorantes no calóricos con relación a la diabetes en edad pediátrica

La mayor parte de la evidencia publicada al respecto deriva de estudios en adultos. El *Comité de Nutrición de la Asociación Canadiense de Diabetes* en 2004⁴⁴ analizó la evidencia disponible y con base en ella afirmó que el aspartamo no afecta significativamente las concentraciones de glucosa sanguínea o lípidos sanguíneos (grado B), que la sucralosa no altera la glucemia postprandial (grado B), que la sacarina no afecta de manera significativa las concentraciones de glucosa o lípidos sanguíneos (grado B), que el ciclamato no modifica sustancialmente el control glucémico o las concentraciones de lípidos en sangre (grado C) y que los esteviósidos pueden ser beneficiosos para las personas con hipertensión (grado B), “pero los beneficios para las personas con diabetes siguen sin determinarse”. Es de notarse que los beneficios en hipertensión no se obtuvieron con el extracto de estevia purificado, que es el actualmente aprobado para su uso comercial. Asimismo, las dosis del extracto no purificado que se usaron en los estudios de entonces fueron muy superiores a las de la IDA recomendada. Por tanto, el efecto antihipertensivo no es extrapolable en las presentaciones actuales.

Una revisión sistemática en 2011⁴⁵ sobre los efectos de los endulzantes (calóricos y no calóricos) en la respuesta glucémica y desenlaces relevantes clínicamente relacionados identificó 53 ensayos clínicos controlados aleatorizados con 1,126 participantes. Entre ellos destacan dos ensayos de ≤ 10 semanas de seguimiento que mostraron que los ENC redujeron la ingesta energética (versus sacarosa) en 250-500 kcal/día. Otro ensayo (10 participantes en cuatro semanas) no reveló ningún efecto de los ENC en la HbA1C: -0.02% (IC -0.40-0.30). Un estudio (41 participantes en 10 semanas) no detectó ningún efecto de los ENC en el índice HOMA: -0.20 (IC -0.58-0.18). Otro estudio (10 pacientes con diabetes tipo 1 en cuatro semanas) no evidenció ningún efecto en el colesterol total, colesterol HDL o triglicéridos y finalmente un estudio (41 pacientes con sobrepeso en 10 semanas) no reportó ningún efecto en los triglicéridos.

Los autores concluyen que “ya que incluso pequeñas reducciones en el peso corporal pueden ayudar a

prevenir enfermedades crónicas, en teoría es posible que los ENC desempeñen un papel importante como estrategia de prevención y reducción de comorbilidades y que la sustitución de azúcares por ENC en alimentos como postres y bebidas contribuyan a mejorar la salud”. Sin embargo, señalan que dado que los estudios en su mayoría contienen muestras pequeñas y de corta duración, hay escasa evidencia (ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad) para sugerir el papel de los ENC en una estrategia de salud pública. Misma conclusión a la que llegó la agencia francesa ANSES que determinó en 2015 que si bien no existe riesgo apreciable en su consumo, no reconoce que pueda haber beneficios en su uso en el contexto de la salud pública.⁴⁶

Por otro lado, la *Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria* (EFSA)⁴⁷ considera que “los ENC están suficientemente caracterizados para avalar las siguientes alegaciones de salud: contribuir a lograr o mantener un peso corporal normal, reducir la respuesta glucémica postprandial y mantener las concentraciones plasmáticas de glucosa en rangos normales”. Sin embargo, esta recomendación evidentemente se encuadraría en el uso de los ENC que sustituyen azúcares de la dieta y bajo un plan individualizado de nutrición que permitiera reducir el aporte de carbohidratos simples usando en este caso los ENC como una herramienta para conseguirlo. Esta es una perspectiva de manejo clínico más que una visión desde la salud pública.

En ese mismo sentido, la *American Dietetic Association* concluyó en una revisión de 2010 que los ENC no afectan la respuesta glucémica en personas con diabetes mellitus,⁴⁸ destacando también que se necesitan ensayos clínicos controlados bien diseñados para determinar el efecto a largo plazo de los ENC en el control glucémico en las diferentes etapas de la vida.

En 2012 la *American Heart Association* y la *American Diabetes Association* publicaron³⁴ que tuvieron una posición conjunta basada en evidencia. En ésta se revisaron varios ensayos aleatorizados (de 1 a 16 semanas) sin encontrar diferencias significativas entre los efectos de ENC y sus comparaciones (sacarina o placebo) en la respuesta glucémica, insulina, HbA1c y péptido-C. Dicho documento concluye que “cuando los ENC se usan juiciosamente facilitan las reducciones en la ingesta de azúcares añadidos, dando como resultado una disminución de la energía total y pérdida de peso o control del mismo y así promover efectos beneficiosos en los parámetros metabólicos”. Sin embargo, el documento destaca que “estos beneficios potenciales no se alcanzarán plenamente si hay

un aumento compensatorio en el consumo de energía de otras fuentes”.

Al igual que en el tema de obesidad, varios estudios observacionales cuestionan dichos beneficios, incluso sugieren que los ENC pudiesen tener un papel diabetógeno a largo plazo. Un buen ejemplo es una cohorte prospectiva francesa que encontró asociación entre el consumo de ENC y el aumento del riesgo de diabetes (66,118 mujeres), después de 14 años de seguimiento. En comparación con las no consumidoras, las mujeres en el cuartil *más alto de consumo de bebidas con ENC tenían mayor riesgo de diabetes*.⁴⁹ En 2015 Imamura et al.⁵⁰ realizaron una revisión con meta-análisis de estudios de cohortes y observaron también una asociación positiva entre los mayores consumidores de bebidas con ENC y diabetes tipo 2. En una revisión narrativa publicada en 2016 por Romo et al.⁵¹ en la que nuevamente se condensan estudios prospectivos de cohorte, se aprecia una atenuación de la asociación de los ENC con obesidad y enfermedades metabólicas, una vez que los autores analizan el ajuste por variables relacionadas con adiposidad. Por ello, el grupo de trabajo encabezado por Romo concluye de manera similar a Imamura et al. que “la evidencia de los estudios prospectivos observacionales indica que podría haber una asociación entre el consumo de bebidas endulzadas con ENC y el desarrollo de enfermedades crónico-metabólicas”. Sin embargo, añaden que “una posible explicación para la atenuación o pérdida de las asociaciones después de ajustar por adiposidad, es que las personas que más consumen bebidas endulzadas con ENC son propensas a aumentar de peso y tienden a consumir este tipo de bebidas como una estrategia de pérdida de peso y reducción en la ingesta energética”.

Al analizar las características de los grupos desde la etapa basal de la cohorte, en la mayoría de los estudios observacionales se aprecia que la gente tiende a consumir ENC cuando tiene condiciones prediabéticas como la obesidad. En esta situación podría haber otros factores de estilo de vida o genéticos que pueden influir en el desarrollo de estas enfermedades más allá de la ingesta de ENC. Los sujetos con obesidad o sobrepeso tienen un riesgo mayor de desarrollar enfermedades metabólicas. Otra limitación de estos estudios es que muchos sólo miden el consumo de bebidas con ENC y éstos no son las únicas fuentes de ENC, por lo mismo los sujetos autodeclarados “no consumidores” también pueden estar expuestos a los ENC en otros alimentos.

Pero en los ensayos clínicos aleatorizados y controlados de mayor calidad en pacientes que viven con diabetes (tipo 1 y 2), no se ha detectado incremento de HbA1C, glucosa en ayuno o glucosa postprandial,⁵²⁻⁶¹ incluso al sustituir sacarosa por ENC puede observarse en algunos de ellos un discreto beneficio en el control glucémico,⁶² aunque la mayoría de estos ECA tienen el inconveniente de ser de corto plazo y en poblaciones reducidas. Sin embargo, se reconoce que los ECA tienen el diseño que mejor permite establecer causalidad y en ellos el balance se inclina hacia la neutralidad del efecto de los ENC en las variables relacionadas con la glucemia, a diferencia de las cohortes (observacionales).

La *Asociación Española de Pediatría* publicó un documento en 2015²⁶ en el que afirma que “los pacientes diabéticos pueden utilizar ENC como parte de una dieta equilibrada y controlada” y que “los estudios en adultos indican que no afectan los niveles de glucosa o lípidos en el plasma, aunque esto no ha sido suficientemente investigado en niños”.

Posición consensuada por el grupo de expertos.

*El uso de ENC es seguro en niños que viven con diabetes tipo 1 y 2 o en enfermedades metabólicas relacionadas. El consumo sin sustitución de azúcares en la dieta no reportará beneficios ni en estos pacientes. Se requiere desarrollar investigación prospectiva en niños para contar con información de calidad suficiente en la población pediátrica. **Calidad de la evidencia B.***

Cáncer en niños y adolescentes relacionado con edulcorantes no calóricos

El cáncer en niños es predominantemente de origen blastemal. Diversos estudios han evaluado una posible vinculación entre el consumo de ENC y cáncer. Al evaluar el consumo materno de ENC durante el embarazo y la lactancia en relación con el riesgo de desarrollo de tumores cerebrales en niños, 56 casos de tumores cerebrales en niños y 94 controles pareados por edad y género, no se encontró asociación entre el consumo de aspartamo por el binomio madre/niño y el riesgo de desarrollo de tumores cerebrales en niños.⁶³

Otro estudio incluyó 315 madres de niños con diagnóstico de meduloblastoma antes de los seis años de edad y 315 madres de niños controles sanos. Tampoco se encontró asociación entre el consumo materno de ENC durante la gestación y la presencia de este tipo de tumores en la descendencia.^{64,65}

Al igual que los anteriores, existe una serie de ensayos en niños con o sin tumores, la mayor parte de ellos con diseño de casos y controles en los que se evalúa la asociación entre el consumo de edulcorantes no calóricos y la existencia de neoplasias. En función de la revisión y la evaluación del cuerpo de estudios disponibles, varios organismos internacionales enfocados en el estudio del cáncer determinaron que no hay elementos para sugerir alguna relación de dosis-respuesta entre los edulcorantes no calóricos actualmente aprobados y neoplasias malignas. Dichos estudios evalúan en su abordaje la edad del primer consumo, el número de años de consumo o la frecuencia de la ingesta de edulcorantes no calóricos, sustentada en investigación en humanos. Por otra parte, no se han encontrado pruebas de asociación entre el consumo de ENC y tumores, aun cuando el análisis se estratifique por grupos histológicos con diversos tipos de neoplasias malignas.⁶⁶

En contraste, sendos estudios ampliamente divulgados en los medios de comunicación e incluso en congresos científicos y que fueron realizados por el Instituto Ramazzini en Italia y liderados por Soffritti, relacionaron el consumo de aspartamo y sucralosa en roedores, con linfomas y leucemias cuando estos edulcorantes se administraron a dosis altas desde la etapa gestacional, posteriormente en la lactancia y también manteniendo una dosis continua a lo largo de toda la vida de estos animales.^{67,68} Por su resonancia y potencial relevancia, estos estudios fueron evaluados exhaustivamente por agencias regulatorias tales como la *Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria* (EFSA), la *Dirección de Alimentos y Fármacos* (FDA) y el *Instituto Nacional de Cáncer*, estos dos últimos de Estados Unidos. Los grupos de expertos convocados por estas instituciones llegaron a la conclusión de que los trabajos de Soffritti tienen serios errores metodológicos que invalidan sus conclusiones.^{69,70}

Posición consensuada por el grupo de expertos

*Los estudios realizados en niños y en adultos no muestran vinculación entre el uso de edulcorantes no calóricos y neoplasias malignas. **Calidad de la evidencia B.***

Asociación de los edulcorantes no calóricos con enfermedades alérgicas

Los ENC pueden tener dos orígenes: natural y artificial. Clínicamente se ha demostrado una producción relevante de IgE derivado del consumo de algunos ENC de

origen natural como el eritritol, un polialcohol derivado de la glucosa que se utiliza como acompañante de las preparaciones comerciales que contienen estevia.

Algunos ENC tienen un peso molecular suficiente para disparar una respuesta inmunológica. Por su parte, los ENC sintéticos son sustancias químicas que podrían actuar como haptenos para inducir una respuesta mediada por IgE. Cabe señalar que las formas naturales podrían ser más alergénicas que los compuestos sintéticos, debido al alto peso molecular y complejidad estructural de las proteínas que contienen. Es posible que existan otras reacciones provocadas por mecanismos que no involucran IgE y por lo tanto *no son alérgicas* (como podrían ser las farmacológicas, tóxicas, irritantes, metabólicas o psicológicas).⁷¹

En 2013 Sugiura et al. reportaron un caso de anafilaxia a eritritol en una niña de ocho años de edad que presentó varios episodios de anafilaxia asociados al consumo de botanas, gomas, leche y té con leche, los cuales contenían eritritol como edulcorante. El caso fue confirmado por prueba cutánea inmediata y prueba de activación de basófilos. Hasta esa fecha, sólo se habían informado de otros cuatro casos de alergia a eritritol a nivel mundial, por lo que debemos considerar que la alergia a este compuesto es muy rara.⁷²

Con relación a preparados crudos (no purificados) de estevia, solamente se han reportado dos casos pediátricos relacionados con la ingestión de preparaciones, producto de las hojas completas de la planta. Kimata reportó en 2007 dos casos de anafilaxia en niños con dermatitis atópica. El primer caso fue de una lactante de siete meses de edad que presentaba alergia alimentaria a leche de vaca y al huevo. La madre cultivaba estevia (*Stevia rebaudiana*), cuyas hojas fueron masticadas por la paciente. El otro caso fue un niño de dos años de edad alérgico al huevo y que ingirió una infusión de polvo de estevia. Ambos casos tuvieron prueba cutánea inmediata positiva. Sin embargo, estos casos tuvieron lugar antes de la introducción de productos altamente purificados de estevia, actualmente de uso comercial.^{73,74}

Otro estudio realizado por Rajan et al. en un grupo de 100 pacientes de 14 a 67 años de edad con diagnóstico de urticaria crónica idiopática señaló que la reactividad a algunos aditivos de alimentos, incluyendo aspartamo, sólo se presentó de manera esporádica (< 1%) en estos pacientes de "alto riesgo".⁷⁵

Aparte de los anteriores reportes de caso se evaluó la ingesta durante el embarazo de bebidas con edulcorantes no calóricos en una cohorte de mujeres embarazadas (n = 60,466) en relación con el desarrollo de asma o rinitis alérgica en los niños a los 18 meses de edad. Se encontró

que en los niños hijos de madres con el mayor consumo de bebidas con ENC era más probable (OR = 1.23; IC 95 = 1.13-1.33) que se reportara el diagnóstico de asma en comparación con los niños hijos de madres que consumieron bebidas endulzadas con carbohidratos simples. Igualmente, las gestantes que consumían bebidas con ENC tuvieron mayor probabilidad de que sus hijos hubiesen tenido diagnóstico de 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.⁷⁶

En contraste, un ensayo multicéntrico doble ciego cruzado en el que participaron niños y adultos que habían tenido un evento de urticaria o angioedema atribuido previamente al consumo de aspartamo, se les proporcionó aspartamo en cápsulas (50, 300 y 600 mg) en días separados y en otro día se les administró placebo.⁶⁹ Igual número de participantes en el grupo del placebo y del grupo de aspartamo tuvieron episodios alérgicos, no habiendo diferencias estadísticas entre el ENC y el placebo para efectos adversos alérgicos. Aunque la muestra fue pequeña el valor de este estudio radica en un buen diseño y en que se trabajó en una población seleccionada con alto riesgo de manifestar el desenlace del que previamente se había responsabilizado al edulcorante de uno o varios eventos de alergias. Otros estudios controlados que han estudiado marcadores de alergia no han demostrado una relación que evidencie de manera contundente una relación causal con alergias.

Posición consensuada por el grupo de expertos

Existe escasa evidencia de que los ENC puedan inducir respuestas alérgicas en los niños y siendo su prevalencia tan baja no se justifica, por esta razón se recomienda evitar su consumo.

La mayoría de los estudios de mejor diseño y calidad no han corroborado una relación causal entre los ENC y las alergias en niños. Algunos estudios observacionales del consumo de ENC por madres gestantes han sugerido la posibilidad de vinculación con asma posteriormente en sus hijos. La mayoría de las sociedades médicas que estudian inmunogenicidad o alergias no reconocen a este tipo de aditivos no calóricos como alérgicos comunes. **Calidad de la evidencia B.**

Edulcorantes no calóricos en niños y adolescentes y su asociación a alteraciones neurológicas de la conducta o déficit cognitivo

Se han reportado casos anecdóticos aislados de afectación cognitiva o de alteraciones de la conducta, pre-

suntamente vinculados al consumo de edulcorantes no calóricos en niños y adolescentes. Con ese antecedente, se han realizado estudios de casos y controles, así como ensayos clínicos controlados para dilucidar esa posible asociación. La mayoría de dichos estudios se realizaron evaluando aspartamo, ya que esta molécula se desdobra en dos aminoácidos (fenilalanina y ácido aspártico) a los que entonces se les imputaron potenciales efectos excitatorios a nivel neuronal o de las sinapsis. Otros de los metabolitos del aspartamo a los que se le atribuyó potencial capacidad de daño neurológico son el metanol y el formaldehído. Sin embargo, múltiples estudios en animales y en humanos (incluyendo niños) han revelado que los niveles de fenilalanina y ácido aspártico o bien metanol y formaldehído se elevan menos con la administración de aspartamo (aun en dosis altas) que cuando se consumen en alimentos de uso cotidiano (carne, leche, pollo, jugos de fruta o café).^{77,78}

Butchko et al.⁷⁹ realizaron una amplia compilación de los trabajos que han evaluado aspectos neurológicos y cognitivos. Al revisar los estudios con mejor calidad de diseño se descartó que existiera causalidad entre el consumo de edulcorantes no calóricos y convulsiones, cefalea, tumores cerebrales o bien alteraciones cognitivas y del aprendizaje en niños. Un ejemplo de dichos ensayos es el estudio doble ciego de Wolraich realizado en 1994 en niños preescolares (de 3 a 5 años) y escolares (de 6 a 10 años) que se expusieron a tres tipos de dieta: una dieta alta en sacarosa, otra alta en aspartamo y otra alta en sacarina durante tres semanas.⁸⁰ Se evaluaron 39 parámetros del comportamiento que incluyó variables del desarrollo cognitivo y se encontró que en ninguno de los parámetros evaluados hubo diferencias significativas en los desenlaces entre los tres grupos. En la misma revisión de Butchko et al.⁷⁹ se describen varios ensayos clínicos con distribución al azar sobre el consumo de edulcorantes no calóricos y la aparición de convulsiones en niños y adolescentes con epilepsia.^{78,81-84} Los autores concluyeron que con base en los estudios de mayor calidad no existen pruebas de causalidad para producir o ser un factor detonante de convulsiones en niños que ya padecen epilepsia.^{78,85}

Posición consensuada por el grupo de expertos

*Estudios controlados y con adecuado diseño muestran que los edulcorantes no calóricos actualmente aprobados son neurológicamente inocuos para los niños en los niveles actuales de consumo y dentro de la ingesta diaria admitida (IDA) establecida para cada uno de estos aditivos de alimentos. **Calidad de la evidencia A.***

Seguridad de los edulcorantes no calóricos durante la lactancia

A diferencia del aspartamo, que es imposible llegue en forma de dipéptido a la leche, se han encontrado sacarina, sucralosa y acesulfamo-k en la leche materna en pequeñas concentraciones. Dichas cantidades se encuentran muy por debajo de la IDA de dichos ENC.⁸⁶ Ello ha generado en algunos autores la preocupación de que la exposición al sabor dulce en etapas tempranas de la vida pudiese generar algún efecto o mayor interés por el sabor dulce a lo largo de la vida. Sin embargo, las concentraciones que se han reportado para los ENC son tan bajas que aparentemente ni siquiera llegarían a generar sabor más dulce en la leche.⁸⁶ El otro factor a analizar es que los azúcares naturales en la leche materna son necesariamente dulces y enmascararían en todo caso el potencial dulzor de las mínimas cantidades de ENC que podrían encontrarse en el lácteo materno. No se ha evaluado la presencia de estevia en leche materna. Por otro lado con respecto al aspartamo, éste es metabolizado a los aminoácidos que lo componen, el paso de la fenilalanina y el ácido aspártico a la leche materna induce un incremento de aminoácidos dentro de rangos fisiológicos normales equivalentes a los que habitualmente se observan después de la ingestión de alimentos que contienen dichos aminoácidos.

En un reciente estudio observacional prospectivo de una cohorte de 3,033 mujeres embarazadas y en lactancia⁸⁷ se evaluó el nivel de consumo de bebidas endulzadas con ENC a partir de reportes de frecuencia de consumo de alimentos. El estudio reporta una posible asociación entre un alto consumo de ENC durante el embarazo y niños con mayores IMC al año de edad. El trabajo tiene la limitante de presentar un diseño no experimental e IC muy amplios que cruzan la unidad. La presencia de factores de confusión como mayor frecuencia de sobrepeso en las madres más consumidoras de ENC en la muestra resta confiabilidad al desenlace. Sin embargo, se requieren estudios más amplios para tener conclusiones de mayor alcance.

Posición consensuada por el grupo de expertos

A pesar de que no hay alertas sobre seguridad o toxicidad en ninguna etapa de la vida, no existen elementos para recomendar el uso generalizado de ENC en madres de niños lactantes. Sin embargo, tampoco hay suficiente información para contraindicarlos durante la lactancia, aun cuando puedan encontrarse en concentraciones muy pequeñas en la leche. En el caso

de mujeres con diabetes que amamanten, el uso de los ENC es seguro para los lactantes dentro de los límites recomendados. Es importante tomar en cuenta la decisión informada individual de la madre. **Calidad de la evidencia C.**

Edulcorantes no calóricos y la fenilcetonuria

La incidencia de fenilcetonuria en México es baja comparada incluso con la que se reporta en otros países de Latinoamérica y fluctúa en nuestro país entre 1/96,400 y 1/161,748 niños evaluados a través de tamiz neonatal.⁸⁸ El aspartamo para uso de mesa así como los alimentos que lo contienen están obligados a presentar en su etiquetado la leyenda: “contiene aspartamo, su consumo en fenilcetonúricos no es recomendado”. En el caso de personas con fenilcetonuria, la indicación de evitar el aspartamo deberá ir de acuerdo con los lineamientos generales de una dieta especial, que incluso restringirá fuentes naturales de alimentos con cantidades aún mayores de fenilalanina como huevo, leche, carne, pescado y algunas leguminosas como las lentejas. El consumo de productos que contengan aspartamo durante la gestación se considera seguro tanto para las mujeres con ambos alelos normales, como para las heterocigóticas con fenilcetonuria. Pero las mujeres con diagnóstico establecido de fenilcetonuria deben continuar absteniéndose de consumir aspartamo. Otros componentes del aspartamo como el metanol no son tóxicos para el feto a las dosis de aspartamo consumidas en humanos. Como es de esperarse, no existe restricción alguna para los otros edulcorantes no calóricos diferentes al aspartamo en personas con fenilcetonuria.⁸⁹⁻⁹²

Posición consensuada por el grupo de expertos

En individuos con diagnóstico de fenilcetonuria (homocigota o heterocigota compuesta) deberá evitarse el consumo de aspartamo para privilegiar alimentos con aporte proteico en las cantidades mínimas indispensables. **Calidad de la evidencia A.**

Potenciales efectos gastrointestinales por el uso de edulcorantes no calóricos

Algunos productos como chocolates y otros alimentos pueden contener, además del ENC, otros endulzantes como polialcoholes que se han asociado a flatulencia u otras molestias digestivas. En adultos, pero no en niños,⁹³ se han reportado cambios en la microbiota con el uso de ENC asociándolos a intolerancia a la glucosa.

El diseño de este estudio ha sido cuestionado, aunque se necesita información más amplia para llegar a conclusiones. Algunos estudios ecológicos han vinculado el incremento de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica con el uso de sucralosa.⁹⁴ Por sus características moleculares, los glucósidos de esteviol son modificados por la microbiota colónica. No se cuenta con estudios que reporten implicaciones de que ello pudiese tener efectos en la salud de los niños derivado de variaciones en su flora intestinal.

Posición consensuada por el grupo de expertos

La información científica existente en niños es escasa y no permite vincular a los ENC con efectos gastrointestinales adversos. **Calidad de la evidencia D.**

El metabolismo mineral con relación al uso de edulcorantes no calóricos

En este aspecto la información en niños es escasa. El estudio denominado *Danish National Birth Cohort*⁹⁵ representa una importante cohorte que ha evaluado a través de encuestas los patrones de alimentación de casi 60,000 mujeres durante la gestación y ciertos desenlaces en los niños, producto de dichas gestaciones. Los daneses encontraron una asociación positiva entre las madres con dietas con mayor grado de occidentalización (mayor consumo de proteínas y grasa de origen animal) y fracturas de antebrazo en sus hijos durante la edad escolar. Otro hallazgo fue la asociación positiva entre una mayor ingesta de bebidas y endulzantes no calóricos, sobre todo en bebidas *no carbonatadas* y un modesto, pero mayor incremento (+12%) de riesgo de fracturas del antebrazo en sus niños ($p = 0.02$).

Las fracturas del antebrazo se presentaron en niños y niñas alrededor de ocho o nueve años de edad, independientemente de las dietas estudiadas. Pensando en posibles variables confusoras, los autores comentan que las madres en el quintil superior de “occidentalización” de la dieta tuvieron también un consumo promedio de bebidas endulzadas con ENC 70% superior a las del quintil más bajo. Por ello, en su discusión los autores sugieren que “si bien parece haber una verdadera asociación, ésta sería debida al *agrupamiento* de débiles y diversos factores de riesgo de fractura en niños”.⁹⁵

Si bien no se trata de un estudio en niños, Nguyen et al.⁹⁶ describieron desde 1998 en un pequeño ensayo en adultos sanos ($n = 7$) el efecto de una carga oral de glucosa (75 g) comparado con una carga de 250 mg de aspartamo. Se evaluaron varios parámetros del

metabolismo mineral, se observó un incremento en la calciuria, tanto con el uso del ENC como con la glucosa. El incremento en la oxaluria se vio solamente con la carga de glucosa, pero no con el aspartamo. El ENC no produjo cambios en la glucemia ni en la insulinemia postcarga a diferencia de la glucosa. El incremento de la calciuria se atribuyó a un aumento de la calcemia postcarga con ambos estímulos. El incremento del calcio sérico estuvo probablemente vinculado a la disminución de la fosfatemia observada tanto postaspartamo como postglucosa. En el caso de la glucosa oral, el fosfato disminuye por la entrada de glucosa (bajo el estímulo de insulina) y de fosfato a las células que requieren fosforilar glucosa para su metabolismo energético. En el caso del aspartamo, el efecto podría atribuirse a su hidrolización a fenilalanina y ácido aspártico. La activación de fosfato por estos aminoácidos en las células podría inducir hipofosfatemia y el subsecuente aumento de la calcemia proveniente de una liberación aguda de mineral óseo. Por otro lado, el uso de aspartamo parece tener un efecto beneficioso en cuanto a la disminución de oxaluria (a la que se relaciona con urolitiasis), comparada con la glucosa.

Conclusión del grupo de expertos

Se requiere mayor información para poder establecer una relación causal entre el uso de ENC en las madres y el riesgo de fractura en su progenie. No se cuenta con información sobre ENC ingerido directamente por niños y sus efectos a largo plazo en su metabolismo mineral.
Calidad de la evidencia B.

Caries y edulcorantes no calóricos

A diferencia del azúcar no se ha documentado una relación de causalidad entre la exposición a edulcorantes no calóricos y caries al evaluar ensayos clínicos controlados *in vivo* e *in vitro* (en animales y en humanos) y también en estudios de casos y controles.^{97,98} Por ello, ante el incremento del consumo de azúcares añadidos que contribuyen a la caries dental, los edulcorantes no calóricos aparecen como una opción debido a que no son metabolizados por las bacterias orales. Lo anterior se apoya en que como se mencionó anteriormente, no son cariogénicos. Más aún, algunos de ellos como los glucósidos de esteviol parecen inhibir el metabolismo bacteriano.

Un polialcohol, el xilitol, también ha demostrado interferir con el crecimiento bacteriano y reducir la incidencia de caries.³³

Posición consensuada por el grupo de expertos

Los edulcorantes no calóricos (compuestos puros sin los acarreadores –por ejemplo, dextrosa– que normalmente se usan en los productos comerciales) no causan caries y su consumo puede ser recomendable como una alternativa al consumo de sacarosa, jarabes de alta fructosa, fructosa o maltosa para la prevención de caries.
Calidad de la evidencia A.

CONCLUSIONES FINALES

1. Desde el punto de vista de la toxicidad, carcinogenicidad y la genotoxicidad, los ENC son seguros durante cualquier etapa de la vida incluyendo la niñez, respetando los límites de la ingesta diaria admitida (IDA).
2. Con la información disponible actualmente el consumo de los ENC no representa riesgo de eventos o reacciones adversas relevantes en niños.
3. En niños con condiciones que así lo requieran tales como obesidad, síndrome metabólico o diabetes tipo 1 y 2, los ENC pueden ser una herramienta adicional a incluirse dentro de un estilo de vida saludable que integre una dieta balanceada y actividad física. El uso de los ENC en obesidad y diabetes en adultos está mejor fundamentado. Sin embargo, en los niños la evidencia es muy escasa, salvo en adolescentes con sobrepeso y obesidad.
4. El grupo de expertos enfatiza la recomendación de la lactancia materna exclusiva hasta los seis meses. En general, no se justifica el uso de ENC en niños, ya que el crecimiento y el desarrollo son etapas en las que no debería promoverse la restricción calórica. En niños que por alguna razón de salud requieran restricción calórica o de azúcares simples, pueden utilizarse con seguridad.

Es evidente que existen vacíos de información y que es indispensable contar con estudios diseñados en niños. A nivel mundial, pero en particular en México, es necesario estimular la investigación sobre este tema para intentar llenar la insuficiente información científica actual.

Conflicto de intereses

La agenda científica, la discusión y las conclusiones emitidas en este documento fueron determinadas con autonomía y redactadas, de manera independiente, por los integrantes del Grupo de Expertos. Para fines

estrictamente logísticos, la Sociedad Mexicana de Pediatría obtuvo financiamiento no condicionado de Heartland Consumer Products México y el Instituto de Bebidas de Coca-Cola de México.

REFERENCIAS

- Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization. *Class Names and the International System for Food Additives (CAC/GL 36-1989)*. Codex Alimentarius. [Internet]. 2015 [Citado el: 12 de 10 de 2016.] Available in: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/shproxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCAC%2BGL%2B36-1989%252FCXG_036e.pdf.
- Codex Alimentarius. *General Standard for Food Additives*. Codex Stan 192-1995. [Internet] 1995. [Citado el: 12 de 10 de 2016.] Available in: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCODEX%2B192-1995%252FCXS_192e.pdf.
- United States Food and Drug Administration (FDA). Additional information about high intensity sweeteners permitted for use in food in the United States. www.fda.gov. [Internet] [Citado el: 19 de 2 de 2016.] Available in: www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm397725.htm.
- FAO/WHO Joint Expert Committee for Food Additives and Contaminants. *Evaluación de los riesgos asociados con las sustancias químicas (JECFA)*. www.fao.org. [En línea] Food and Agriculture Organization of the United Nations. [Citado el: 14 de 12 de 2015.] Disponible en: <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/es/>.
- Organization for Economic Co-operation and Development. *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. OECD.org. [En línea] OECD. [Citado el: 17 de 12 de 2013.] <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>.
- 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: European Commission, 2001.
- 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 NL. Alternative sweeteners: an overview. *Alternative Sweeteners*. Boca Raton: CRC Press, 2012, pp. 1-10.
- Food U, Administration D. *Additional information about high-intensity sweeteners permitted for use in food in the United States*. 2015.
- Shwide-Slavin C, Swift C, Ross T. Nonnutritive sweeteners: where are we today? *Diabetes Spectrum*. 2012; 25(2): 104-110.
- Mayo Clinic. *Artificial Sweeteners and other sugar substitutes*. www.mayoclinic.org. [En línea] Mayo Clinic. [Citado el: 21 de 2 de 2016.] Available in: <http://www.mayoclinic.org/healthy-living/nutrition-and-healthy-eating/in-depth/artificial-sweeteners/art-20046936>.
- Food Safety Authority of Ireland (FSAI). Legislation, intake and usage of food additives in Ireland. Dublin: FSAI, 2001.
- Commission. CA. *Cuestiones remitidas al Comité por la Comisión del Codex Alimentarius y otros Comités y Grupos Especiales del Códex*. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2012.
- International Programme on Chemical Safety (IPCHS). *Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food*. [En línea] [Citado el: 19 de 2 de 2016.] Available in: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc70.htm#PartNumber:2>.
- National Cancer Institute. *Edulcorantes artificiales y el cáncer*. www.cancer.gov. [En línea] National Cancer Institute. [Citado el: 13 de 1 de 2016.] Available in: www.cancer.gov/espanol/cancer/causasprevencion/riesgo/dieta/hojainformativaedulcorantesartificiales.
- Institute NC. *Edulcorantes artificiales y el cáncer*. www.cancer.gov. [En línea] National Cancer Institute. [Citado el: 13 de 1 de 2016.] Disponible en: www.cancer.gov/espanol/cancer/causasprevencion/riesgo/dieta/hojainformativaedulcorantesartificiales.
- Fitch C, Keim KS; Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet*. 2012; 112(5): 739-758.
- Diario Oficial de la Federación. *Ley General de Salud*. DOF. 12 de 2013.
- Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios*. DOF. 11 de 2012.
- Diario Oficial de la Federación (DOF). *ACUERDO por el que se determinan los aditivos y coadyuvantes en alimentos, bebidas y suplementos alimenticios, su uso y idisposiciones sanitarias*. DOF. 16 de 7 de 2012.
- Diario Oficial de la Federación (DOF). Norma Oficial Mexicana NOM-131-SSA1-2012, Productos y Servicios. *Fórmulas para lactantes, de continuación y para necesidades especiales de nutrición, alimentos y bebidas no alcohólicas para lactantes y niños de corta edad*. Disposiciones y especificaciones. 10 de 09 de 2012.
- Hernández-Ávila M, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Gómez-Acosta L, Gaona-Pineda E. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016*. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública. 2016.
- Organization WH. *Guideline: sugars intake for adults and children*. World Health Organization; 2015.
- Sylvetsky A, Rother KI, Brown R. Artificial sweetener use among children: epidemiology, recommendations, metabolic outcomes, and future directions. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58(6): 1467-1480.
- Gil-Campos M, González MS, Martín JD, Comité de la Nutrición de la Asociación de Pediatría Española. Uso de azúcares y edulcorantes en la alimentación del niño. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr*. 2015; 83(5): 353.e1.7.
- 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): 82-88.
- 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.
- 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 (MESA). *Diabetes Care*. 2009; 32(4): 688-694.
- Ruanpeng D, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harindhanavudhi T. Sugar and artificially sweetened beverages linked to obesity: a systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2017; 110(8): 513-520.
- Reid AE, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, Mann A et al. Early exposure to nonnutritive sweeteners and long-term metabolic health: a systematic review. *Pediatrics*. 2016; 137: e20153603.
- Foreyt J, Kleinman R, Brown RJ, Lindstrom R. The use of low-calorie sweeteners by children: implications for weight management. *J Nutr*. 2012; 142(6): 1155S-1162S.

32. Riobó SP, Sierra PR, Soldo RJ. Low and no calorie sweeteners (LNCS); myths and realities. *Nutr Hosp.* 2014; 30(Suppl. 2e) 49-55.
33. Serra ML, Serván PR, Cortés SB, Navarro AA, Bartrina JA, Vargas EF et al. Chinchón declaration; decalogue on low-and no-calorie sweeteners (LNCS). *Nutr Hosp.* 2014; 29(4): 719-734.
34. Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen FL, Johnson FR, Reader D et al. Nonnutritive sweeteners: Current use and health perspectives - A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2012; 35: 1798-1808.
35. Rogers PJ, Hogenkamp PS, De Graaf C, Higgs S, Lluch A, Ness AR 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 (Lond).* 2016; 40(3): 381-394.
36. Peters JC, Beck J, Cardel M, Wyatt HR, Foster GD, Pan Z et al. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: A randomized clinical trial. *Obesity (Silver Spring).* 2016; 24(2): 297-304.
37. 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. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102(6): 1305-1312.
38. de Ruyter JC, Katan MB, Kuijper LDJ, Liem DG, Olthof MR. The effect of sugar-free versus sugar-sweetened beverages on satiety, liking and wanting: an 18 month randomized double-blind trial in children. *PLoS ONE.* 2013; 8(10).
39. Taljaard C, Covic NM, van Graan AE, Kruger HS, Smuts CM, Baumgartner J et al. Effects of a multi-micronutrient-fortified beverage, with and without sugar, on growth and cognition in South African schoolchildren: a randomised, double-blind, controlled intervention. *Br J Nutr.* 2013; 110(12): 2271-2284.
40. Birch LL, McPhee L, Sullivan S. Children's food intake following drinks sweetened with sucrose or aspartame: time course effects. *Physiol Behav.* 1989; 45(2): 387-395.
41. Anderson GH, Saravis S, Schacher R, Zlotkin S, Leiter LA. Aspartame: effect on lunch-time food intake, appetite and hedonic response in children. *Appetite.* 1989; 13(2): 93-103.
42. Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(1): 1-14.
43. Rogers PJ, Carlyle JA, Hill AJ, Blundell JE. Uncoupling sweet taste and calories: comparison of the effects of glucose and three intense sweeteners on hunger and food intake. *Physiol Behav.* 1988; 43(5): 547-552.
44. Gougeon R, Spidel M, Lee K, Field CJ. Canadian Diabetes Association National Nutrition Committee technical review: Non-nutritive intense sweeteners in diabetes management. *Canadian Journal of Diabetes.* 2004; 28: 385-399.
45. Wiebe N, Padwal R, Field C, Marks S, Jacobs R, Tonelli M. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. *BMC Medicine.* 2011; 9: 123.
46. Mathieu-Huart A, De Lentdecker C, Riviere G, Sissoko F, Rousselle C. French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES) health reference values (RV). *Archives Des Maladies Professionnelles Et De L Environnement.* 2014; 75(3): 292-301.
47. EFSA N. Scientific opinion on the substantiation of health claims related to intense sweeteners and contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 1136, 1444, 4299), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 4298), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 1221, 4298), and maintenance of tooth mineralisation by decreasing tooth demineralisation (ID 1134, 1167, 1283) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal.* 2011; 9: 2229.
48. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc.* 2010; 110(12): 1852-1889.
49. Fagherazzi G, Vilier A, Sartorelli DS, Lajous M, Balkau B, Clavel-Chapelon F. Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97(3): 517-523.
50. 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.
51. 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.
52. Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalu WT, Geiselman P et al. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite.* 2010; 55(1): 37-43.
53. Okuno G, Kawakami F, Tako H, Kashihara T, Shibamoto S, Yamazaki T et al. Glucose tolerance, blood lipid, insulin and glucagon concentration after single or continuous administration of aspartame in diabetics. *Diabetes Res Clin Pract.* 1986; 2(1): 23-27.
54. Härtel B, Graubaum H, Schneider B. The influence of sweetener solutions on the secretion of insulin and the blood glucose level. *Ernährungsumschau.* 1993; 40(4): 152-155.
55. Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, Benitez S, Jimenez JT, Jimenez N et al. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2008; 51(1): 37-41.
56. Maki KC, Curry LL, Reeves MS, Toth PD, McKenney JM, Farmer MV et al. Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. *Food Chem Toxicol.* 2008; 46 Suppl 7: S47-53.
57. Tate DF, Turner-McGrievy G, Lyons E, Stevens J, Erickson K, Polzien K et al. Replacing caloric beverages with water or diet beverages for weight loss in adults: main results of the Choose Healthy Options Consciously Everyday (CHOICE) randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(3): 555-563.
58. Grotz VL, Henry RR, McGill JB, Prince MJ, Shamoan 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): 1607-1612.
59. Colagiuri S, Miller JJ, Edwards RA. Metabolic effects of adding sucrose and aspartame to the diet of subjects with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 1989; 50(3): 474-478.
60. Nehrling JK, Kobe P, McLane MP, Olson RE, Kamath S, Horwitz DL. Aspartame use by persons with diabetes. *Diabetes Care.* 1985; 8(5): 415-417.
61. Chantelau EA, Gosseringer G, Sonnenberg GE, Berger M. Moderate intake of sucrose does not impair metabolic control in pump-treated diabetic out-patients. *Diabetologia.* 1985; 28(4): 204-207.

62. Calzada-León R, Ruiz-Reyes ML, Altamirano-Bustamante N, Padrón-Martínez MM. Características de los edulcorantes no calóricos y su uso en niños. *Acta Pediatr Mex.* 2014; 34(3): 141-153.
63. Gurney JG, Pogoda JM, Holly EA, Hecht SS, Preston-Martin S. Aspartame consumption in relation to childhood brain tumor risk: results from a case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89(14): 1072-1074.
64. Bunin GR, Kushi LH, Gallagher PR, Rorke-Adams LB, McBride ML, Cnaan A. Maternal diet during pregnancy and its association with medulloblastoma in children: a children's oncology group study (United States). *Cancer Causes Control.* 2005; 16(7): 877-891.
65. Bernardo WM, Simões RS, Buzzini RF, Nunes VM, Glina F. Adverse effects of the consumption of artificial sweeteners-systematic review. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2016; 62(2): 120-122.
66. Authority E. Statement of EFSA on the scientific evaluation of two studies related to the safety of artificial sweeteners. *EfSA Journal.* 2011; 9: 16.
67. Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Degli Esposti D, Lauriola M. Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(9): 1293-1297.
68. Soffritti M, Belpoggi F, Manservigi M, Tibaldi E, Lauriola M, Falcioni L et al. Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. *Am J Ind Med.* 2010; 53(12): 1197-1206.
69. Geha R, Buckley C, Greenberger P, Patterson R, Polmar S, Saxon A et al. Aspartame is no more likely than placebo to cause urticaria/angioedema: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol.* 1993; 92(4): 513-520.
70. Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A, Dusemund B, Frutos MJ, Galtier P et al. Statement on the validity of the conclusions of a mouse carcinogenicity study on sucralose (E 955) performed by the Ramazzini Institute. *EFSA Journal.* 2017; 15(5): 4784.
71. Wilson BG, Bahna SL. Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 95(6): 499-507.
72. Sugiura S, Kondo Y, Ito K, Hashiguchi A, Takeuchi M, Koyama N. A case of anaphylaxis to erythritol diagnosed by CD203c expression-based basophil activation test. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111(3): 222-223.
73. Kimata H. Anaphylaxis by stevioside in infants with atopic eczema. *Allergy.* 2007; 62(5): 565-566.
74. Urban JD, Carakostas MC, Taylor SL. Steviol glycoside safety: are highly purified steviol glycoside sweeteners food allergens? *Food Chem Toxicol.* 2015; 75: 71-78.
75. Rajan JP, Simon RA, Bosso JV. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2(2): 168-171.
76. Maslova E, Strøm M, Olsen SF, Halldorsson TI. Consumption of artificially-sweetened soft drinks in pregnancy and risk of child asthma and allergic rhinitis. *PLoS One.* 2013; 8(2): e57261.
77. Sullivan JB, Krieger GR. *Clinical environmental health and toxic exposures.* Lippincott Williams & Wilkins; 2001, p. 1323.
78. Magnuson BA, Burdock GA, Doull J, Kroes RM, Marsh GM, Pariza MW et al. Aspartame: a safety evaluation based on current use levels, regulations, and toxicological and epidemiological studies. *Crit Rev Toxicol.* 2007; 37: 629-727.
79. Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, Mayhew DA, Benninger C, Blackburn GL et al. Aspartame: review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2002; 35(2 Pt 2): S1-S93.
80. Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ, Stegink LD, Appelbaum MI, Kiritsy MC. Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N Engl J Med.* 1994; 330(5): 301-307.
81. Pinto JM, Maher TJ. Administration of aspartame potentiates pentylentetrazole- and fluorothyl-induced seizures in mice. *Neuropharmacology.* 1988; 27(1): 51-55.
82. Guiso G, Diomede L, Romano M, Caccia S, Sarati S, Salmona M. Effect of tyrosine on the potentiation by aspartame and phenylalanine of metrazol-induced convulsions in rats. *Food Chem Toxicol.* 1991; 29(12): 855-857.
83. Tilson H, Thai L, Zhao D, Sobotka T, Hong J. Oral administration of aspartame is not proconvulsant in rats. *Neurotoxicology.* 1988; 10(2): 229-238.
84. Cain DP, Boon F, Bevan M. Failure of aspartame to affect seizure susceptibility in kindled rats. *Neuropharmacology.* 1989; 28(4): 433-435.
85. Magnuson B. Aspartame--facts and fiction. *N Z Med J.* 2010; 123(1311): 53-57.
86. Sylvestsky AC, Gardner AL, Bauman V, Blau JE, Garraffo HM, Walter PJ et al. Nonnutritive sweeteners in breast milk. *Journal of Toxicology and Environmental Health.* 2015; 78(16): 1029-1032.
87. 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 Pediatr.* 2016; 170(7): 662-670.
88. Borrajo GJ. Panorama epidemiológico de la fenilcetonuria (PKU) en Latinoamérica. *Acta Pediatr Mex.* 2012; 33(6): 279-287.
89. Mackey SA, Berlin Jr CM. Effect of dietary aspartame on plasma concentrations of phenylalanine and tyrosine in normal and homozygous phenylketonuric patients. *Clin Pediatr (Phila).* 1992; 31(7): 394-399.
90. Filer L, Stegink LD. Aspartame metabolism in normal adults, phenylketonuric heterozygotes, and diabetic subjects. *Diabetes Care.* 1989; 12(1): 67-74.
91. Wolf-Novak LC, Stagink LD, Brummel MC, Persoon TJ, Filer L, Bell EF et al. Aspartame ingestion with and without carbohydrate in phenylketonuric and normal subjects: effect on plasma concentrations of amino acids, glucose, and insulin. *Metabolism.* 1990; 39(4): 391-396.
92. Trefz F, de Sonneville L, Matthis P, Benninger C, Lanz-Englert B, Bickel H. Neuropsychological and biochemical investigations in heterozygotes for phenylketonuria during ingestion of high dose aspartame (a sweetener containing phenylalanine). *Hum Genet.* 1994; 93(4): 369-374.
93. 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): 181-186.
94. Qin X. What made Canada become a country with the highest incidence of inflammatory bowel disease: Could sucralose be the culprit? *Can J Gastroenterol.* 2011; 25(9): 511.
95. Petersen SB, Rasmussen MA, Olsen SF, Vestergaard P, Mølgaard C, Halldorsson TI et al. Maternal dietary patterns during pregnancy in relation to offspring forearm fractures: prospective study from the Danish national birth cohort. *Nutrients.* 2015; 7(4): 2382-2400.
96. Nguyen UN, Dumoulin G, Henriët MT, Regnard J. Aspartame ingestion increases urinary calcium, but not oxalate excretion, in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(1): 165-168.
97. Mandel I, Grotz V. Dental considerations in sucralose use. *J Clin Dent.* 2002; 13(3): 116-118.
98. Meyerowitz C, Syrrakou EP, Raubertas RF. Effect of sucralose alone or bulked with maltodextrin and/or dextrose--on plaque pH in humans. *Caries Res.* 1996; 30(6): 439-444.