

INFORMATIVO CIENTÍFICO N°4 / 2024

Elaborado por el Área Evaluación de Riesgos, ACHIPIA

La Agencia Chilena para la Inocuidad y Calidad Alimentaria (ACHIPIA) ha desarrollado un nuevo tipo de publicación denominada **Informativo Científico** cuya orientación es compartir con la comunidad científica y otros actores información de interés proveniente, por un lado, de estudios, evaluaciones de riesgo y otras publicaciones internacionales, así como de estudios o evaluaciones de riesgos realizadas por nuestra Agencia, vinculados con la inocuidad de los alimentos.

Agradecemos a las Estudiantes en Práctica: Vanessa Carvajal Cortés (Nutricionista de la Universidad de Chile) por su aporte en la revisión bibliográfica y revisión técnica del documento; y a Camila Arriaza, Estudiante de Medicina Veterinaria de la Universidad Mayor, por su aporte en la elaboración del Anexo "Tipos de estudios analizados por la Organización Mundial de la Salud, año 2023".

SEGURIDAD DEL CONSUMO DE ASPARTAMO

El aspartamo es un edulcorante artificial compuesto por 2 aminoácidos (L-fenilalanina y L-ácido aspártico), que aporta un dulzor 200 veces mayor que el azúcar. Se ha utilizado desde la década de 1980 en una variedad de alimentos, bebidas, y en algunos productos farmacéuticos.

Durante los últimos años, ha surgido una creciente preocupación por los posibles efectos nocivos asociados al consumo a largo plazo de los edulcorantes no nutritivos (ENN), incluido el aspartamo.

De acuerdo con evaluaciones recientes, expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) y el Centro de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) consideran que aún faltan estudios para determinar con certeza si su consumo se asocia a efectos adversos para la salud. Respecto a si es o no un compuesto cancerígeno, el IARC clasificó al aspartamo en la categoría 2B, tras establecer que hay "evidencia limitada" sobre su carcinogenicidad en los seres humanos. Finalmente, el JECFA concluyó que, según los datos evaluados, no existe razón suficiente para cambiar la ingesta diaria admisible (IDA) previamente establecida de 0 a 40 mg/kg de peso corporal para el aspartamo.

A continuación, se revisan aspectos importantes de su metabolización, evidencia de posibles efectos para la salud y las evaluaciones de su seguridad llevadas a cabo por la OMS, JECFA y el IARC.

METABOLIZACIÓN DEL ASPARTAMO

El aspartamo es un edulcorante artificial ampliamente utilizado en diversos alimentos y bebidas desde la década de 1980, incluidas bebidas dietéticas, chicles, gelatinas, helados, productos lácteos, cereales para el desayuno, pasta de dientes, medicamentos y vitaminas (OMS, 2023).

Una vez consumido, se hidroliza totalmente en el tubo digestivo, liberándose los metabolitos metanol (10%), ácido aspártico (40%) y fenilalanina (50%). Dichos compuestos son absorbidos en la mucosa intestinal, los que según Czarnecka *et al.*, (2021) en grandes cantidades podrían ser nocivos para la salud.

El metanol en el hígado se oxida a formaldehído y luego a ácido fórmico. El metanol es conocido por dañar el hígado, mientras que el formaldehído y el formiato (sales formadas a partir de la conjugación de ácido fórmico con bases o alcaloides) también son responsables de la destrucción de células hepáticas. Durante este proceso se generan también aniones superóxido y peróxido de hidrógeno, compuestos que provocan la desnaturalización de las proteínas (Ashok *et al.*, 2015).

Debido a lo anterior, ha surgido una creciente preocupación por los posibles efectos nocivos asociados al aspartamo.

POSIBLES EFECTOS EN LA SALUD

Se ha observado que reemplazar las bebidas azucaradas por edulcorantes artificiales no influye en la ingesta total de energía y que incluso puede aumentar el consumo de calorías en un futuro próximo (Holt *et al.*, 2000; Tey *et al.*, 2017). Estos estudios también demostraron que el tipo de edulcorante no influye en los índices de apetito y hambre. Los participantes del estudio compensaron el déficit energético resultante de la sustitución de edulcorantes calóricos por edulcorantes artificiales. Es más, existen algunas pruebas de que el sabor de las bebidas azucaradas y edulcoradas artificialmente aumenta el hambre subjetiva a corto plazo (Black *et al.*, 1993) y, por consiguiente, la ingesta de energía y el aumento de peso.

En una revisión sistemática realizada por Azad *et al.* (2017) se resumió la evidencia de estudios prospectivos para determinar si el consumo habitual de ENN (incluido aspartamo), se asociaba a efectos cardio metabólicos adversos a largo plazo. Los resultados de los estudios controlados aleatorizados (ECA) realizados arrojaron que el consumo de ENN no tuvo efecto significativo sobre el índice de masa corporal (IMC), mientras que, en los estudios de cohorte incluidos, el consumo de estos se asoció con un aumento moderado del IMC. Los datos de los ECA no mostraron efectos consistentes sobre otras medidas de composición corporal y tampoco informaron resultados secundarios adicionales. Sin embargo, en los estudios de cohorte, el consumo de ENN se asoció con aumento en el peso y la circunferencia de la cintura, y una mayor incidencia de obesidad,

hipertensión, síndrome metabólico, diabetes mellitus 2 (DM2) y eventos cardiovasculares. Pese a esto, la evidencia sigue siendo limitada y se necesita más investigación para caracterizar completamente los riesgos y beneficios a largo plazo de los ENN (Azad *et al.*, 2017).

Es importante considerar que los datos de estudios en humanos son limitados, debido especialmente a la falta de diseños de estudio de buena calidad, y por tamaños de muestra pequeños. Además, muchos de estos estudios incluyen como instrumento el “consumo auto informado”¹, método que no ha sido validado como una medida precisa del consumo de aspartamo (Choudhary & Lee, 2018).

ASPARTAMO Y CARCINOGENICIDAD

Diversas han sido las investigaciones realizadas para evaluar la potencial carcinogenicidad del aspartamo. En el 2013, Marinovich *et al.*, realizaron una revisión sistemática sobre el uso de ENN (principalmente aspartamo), de estudios publicados entre enero de 1990 y noviembre de 2012. La evidencia mostró cierto “sobre riesgo” para linfoma de Hodgkin y mieloma múltiple en hombres, pero no en mujeres; además, no se halló ninguna asociación con la leucemia. Tampoco se observó ninguna asociación entre el aspartamo y las neoplasias cerebrales y hematopoyéticas, ni con el cáncer de páncreas, de mama, cánceres del tracto aerodigestivo superior, tracto digestivo, endometrio, ovario, próstata y riñón.

En otra revisión sistemática reciente, Borghoff *et al.* (2023) evaluaron el riesgo potencial de carcinogenicidad asociado al consumo de aspartamo. Los estudios en animales y epidemiológicos demostraron la ausencia de carcinogenicidad con el consumo de aspartamo. La revisión de más de 1.300 conjuntos de datos demostró la ausencia general de genotoxicidad u otras vías biológicamente cancerígenas “plausibles”, por lo que la evidencia colectiva apoya que el consumo de aspartamo no es cancerígeno en humanos.

De manera similar, Pavanello *et al.* (2023) realizaron una revisión exhaustiva de estudios de cohorte y de casos y controles, en donde la mayoría de estos no mostró ninguna asociación entre el cáncer y la ingesta de ENN. Algunos riesgos de cáncer de vejiga, páncreas y hematopoyético hallados en unos pocos estudios no se confirmaron en otros. Por lo tanto, los autores concluyeron que no hay evidencia consistente de carcinogenicidad a partir de estos estudios epidemiológicos sobre el uso de ENN. Los estudios epidemiológicos sobre el uso de ENN muestran heterogeneidad debido a varios factores, por lo que no se justifica el consejo contra el uso de ENN sobre la base del riesgo de cáncer.

¹ Consumo auto informado: Es un método de estudio de recopilación de datos dietéticos donde los participantes informan de memoria cada alimento consumido en un periodo determinado de tiempo (días, semanas, o meses anteriores) (Ravelli *et al.*, 2020)

ASPARTAMO Y MICROBIOTA INTESTINAL

Los ENN pueden tener la capacidad de modificar la microbiota intestinal (Wang *et al.*, 2018), lo que potencialmente *podría* provocar alteraciones en el metabolismo de la glucosa, por esto, han sido diversos los estudios realizados para determinar si existe alguna asociación.

Ahmad *et al.*, (2020) evaluaron el efecto del consumo de sucralosa y aspartamo en la composición de la microbiota intestinal utilizando dosis realistas de ENN, y obtuvieron muestras fecales antes y después de los tratamientos, para así analizar el microbioma y los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) generados. Los resultados mostraron que no hubo diferencias en las proporciones relativas medias de los taxones bacterianos más abundantes, ni en la estructura de la comunidad de la microbiota antes y después de los tratamientos con ambos ENN. Tampoco hubo diferencias en los AGCC fecales tras el consumo de los ENN, lo que sugiere que el consumo diario repetido de aspartamo puro o sucralosa en dosis que reflejan un consumo elevado típico tiene un efecto mínimo sobre la composición de la microbiota intestinal o la producción de AGCC.

En otro estudio (Plaza-Díaz *et al.*, 2020), se demostró que el aspartamo no interactúa con la microbiota colónica y, por lo tanto, los cambios potencialmente esperados en la composición de la microbiota intestinal son relativamente limitados.

Resultados similares fueron observados en una reciente revisión sistemática (Conz *et al.*, 2023), en donde sólo algunos ensayos en humanos mostraron un efecto disbiótico de los ENN, pero muchos otros ECA informaron de la ausencia de efectos significativos en la composición de la microbiota intestinal. Los estudios diferían en el número de individuos implicados, sus hábitos dietéticos y su estilo de vida, por lo cual no se puede asegurar que este efecto disbiótico se deba *exclusivamente* al consumo de ENN, ya que todos esos factores están relacionados con la composición basal de la microbiota intestinal y, por ende, podrían ser los responsables de inducir cambios en esta.

EVALUACIONES DE LA OMS, IARC Y JECFA

En mayo de 2023 la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicó una directriz sobre edulcorantes no nutritivos (ENN), basada en una reciente revisión sistemática y metaanálisis de ECA y estudios observacionales prospectivos (Ver Anexo 1), en donde se evaluaron los efectos del consumo de acesulfamo-K, aspartamo, advantamo, ciclamatos, neomato, sacarina, sucralosa, estevia y derivados de la estevia en la salud, dando como resultado que *podría* haber efectos indeseados a largo plazo, como mayor riesgo de diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y mortalidad en adultos. Sin embargo, la OMS aclaró también que de acuerdo con la clasificación de la calidad de la evidencia y

graduación de la fuerza de la recomendación (SISTEMA GRADE²), las pruebas en que se basó esta directriz poseen una evidencia de *muy baja a baja* certeza (OMS, 2023).

Posteriormente en julio del año 2023, el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) y el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) de la OMS y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), llevaron a cabo revisiones independientes pero complementarias para evaluar el posible efecto cancerígeno y otros riesgos para la salud asociados con el consumo de aspartamo.

En base a pruebas *limitadas* de carcinogenicidad en humanos, el IARC clasificó el aspartamo como *posiblemente cancerígeno*³ para los humanos (Grupo 2B del IARC, ver Anexo 2), mientras que el JECFA mantuvo la Ingesta Diaria Admisible (IDA) de 40 mg/kg de peso corporal (FAO/OMS, 2023).

De igual modo, se abordó el efecto de los metabolitos del aspartamo (metanol, fenilalanina y ácido aspártico), que se cree que en dosis elevadas podrían ser tóxicos (Ashock *et al.*, 2015). Sin embargo, aunque el metanol liberado tras la metabolización del aspartamo es considerado teratógeno y una toxina potencial, los estudios realizados hasta la fecha no ofrecen resultados concluyentes que confirmen que este edulcorante también presente las mismas propiedades (Czarnecka *et al.*, 2021).

El Comité observó que, en los estudios de exposición oral a aspartamo realizados en humanos con dosis menores o igual a la IDA, no hubo aumento en las concentraciones plasmáticas de estos metabolitos, por lo que la evidencia sobre mecanismos que podrían atribuir características carcinogénicas al aspartamo también es limitada (IARC & JECFA, 2023).

REGULACIÓN DEL ASPARTAMO-INGESTA DIARIA ADMISIBLE EN CHILE

Según el Reglamento Sanitario de los Alimentos (RSA) en Chile, existen ocho ENN autorizados. Para el caso de aspartamo su Ingesta Diaria Admisible (IDA)⁴ es 40 mg/kg de peso corporal por día, además

² GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (Calificación de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluación).*

³ Las clasificaciones de la IARC reflejan la solidez de la evidencia científica sobre si un agente puede causar cáncer en humanos, pero no reflejan el riesgo de desarrollar cáncer a un nivel de exposición determinado (WHO, 2023).

⁴ La Ingesta Diaria Admisible (IDA) es una estimación de la cantidad de una sustancia presente en los alimentos o el agua potable que puede consumirse diariamente durante toda la vida sin que se aprecie un riesgo sobre la salud. Generalmente se expresa en miligramos de sustancia por kilogramo de peso corporal y se aplica a sustancias químicas como aditivos alimentarios, residuos de plaguicidas o medicamentos veterinarios (EFSA, 2023).

se indica que, en caso de su utilización, la rotulación deberá indicar de forma destacada “*Fenilcetonúricos; contiene fenilalanina*”⁵ (MINSAL, 2023).

La IDA actual (*Tabla 1*), se considera segura para la población general, aunque algunos estudios clínicos en humanos o con animales *in vivo* (Ashok *et al.*, 2015) sugirieron efectos neuroconductuales con una ingesta diaria de aspartamo inferior o igual a la IDA. En base a los estudios, los expertos de la Autoridad Europea de Inocuidad Alimentaria (EFSA), concluyeron en su última Opinión Científica (2013), que el aspartamo y sus productos de descomposición (metabolitos) son seguros para el consumo humano a los niveles actuales de exposición.

Tabla 1. Ingesta Diaria Admisible (IDA) del Aspartamo

Aspartamo	40 mg/kg de peso corporal
------------------	----------------------------------

Fuente: Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA), 1980-2023.

EVALUACIÓN DE EXPOSICIÓN DIETARIA EN LA POBLACIÓN CHILENA

El año 2021, ACHIPIA, en colaboración con profesionales de EFSA y el Instituto Federal Alemán de Evaluación de Riesgos (BfR), finalizaron una “Evaluación de Exposición Dietaria Crónica a Edulcorantes en Alimentos consumidos por la población chilena”, solicitada por el Ministerio de Salud. Los resultados evidenciaron que la IDA para cada uno de los cuatro edulcorantes evaluados (acesulfamo potásico, aspartamo, sucralosa y glicósido de esteviol) no fue superada en ninguno de los grupos etarios (ACHIPIA, 2021).

Sin embargo, como todas las evaluaciones de esta naturaleza, este estudio presenta algunas incertidumbres que pueden llevar a la subestimación de la IDA: Los datos de consumo de alimento fueron extraídos de la Encuesta Nacional de Consumo Alimentario ENCA realizada el año 2010, por lo tanto los patrones de consumo pueden haberse modificado con el tiempo; los alimentos evaluados en este estudio, no corresponden al total de alimentos que contienen edulcorantes disponibles en el mercado y /o consumidos por la población chilena (por ejemplo frutas en conserva, helados, edulcorantes de mesa, entre otros).

Por estas razones, sumado a la reformulación que han sufrido algunos grupos de alimentos el último tiempo producto de la implementación de la Ley 20.606 de Etiquetado y Publicidad de Alimentos, se

⁵ La *fenilalanina* es un compuesto resultante de la metabolización del aspartamo que puede ser de riesgo en personas que padecen de *Fenilcetonuria*, una enfermedad hereditaria donde la *fenilalanina* no es metabolizada, y su aumento de concentración en sangre produce daño en el sistema nervioso central (Ilgaz *et al.*, 2019).

aconsejó continuar con la vigilancia de estos aditivos alimentarios en especial en la población de niños de 2 a 9 años y con patologías como diabetes, fenilcetonuria y obesidad (ACHIPIA, 2021).

CONCLUSIONES

- La evaluación de riesgos realizada por JECFA concluyó que la exposición dietaria al aspartamo no está asociada de manera concluyente a cáncer o diabetes tipo 2, y se *reafirmó* la IDA que corresponde a 40 mg/kg de peso⁶.
- Si bien, el IARC lo clasificó como “*posiblemente carcinogénico*” (misma clasificación en la que se encuentran las carnes rojas), es importante recalcar que esta es una escala de niveles de certidumbre respecto de la evidencia científica disponible, y no una escala de riesgo para la salud de las personas.
- En base a los numerosos antecedentes expuestos, los investigadores han concluido hasta el momento que, la evidencia sobre el consumo de aspartamo y sus posibles efectos adversos en la salud humana sigue siendo limitada.
- Es importante seguir realizando estudios a futuro que permitan tener evidencia más concreta sobre los efectos que podría o no tener el aspartamo, y también realizar una nueva evaluación de riesgos con datos actualizados del consumo alimentario a nivel nacional, ya que es muy posible que haya cambios en los patrones alimentarios e ingesta de ENN tras, tanto por la implementación de la Ley 20.606 de Etiquetado y Publicidad de Alimentos, periodo de pandemia, entre otros factores.

FUENTE

1. ACHIPIA (2021). Informe Estudio: Evaluación Exposición Dietaria Crónica a Edulcorantes en Alimentos Consumidos por la Población Chilena. https://www.achipia.gob.cl/wp-content/uploads/2021/06/2021_ACHIPIA_Informe-EED-Cronica-Edulcorantes-MINSAL-ACHIPIA_Nueva-Version_final-con-abstract-English.pdf
2. Ahmad, S. Y., Friel, J., & Mackay, D. (2020). The effects of non-nutritive artificial sweeteners, aspartame and sucralose, on the gut microbiome in healthy adults: Secondary outcomes of a randomized double-blinded crossover clinical trial. *Nutrients*, 12(11), 3408. <https://doi.org/10.3390/nu12113408>

⁶ Resumen de las conclusiones de la evaluación del aspartamo en la 134.ª reunión del Programa de Monografías del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC), 6 a 13 de junio de 2023 y de la 97.ª reunión del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA), 27 de junio a 6 de julio de 2023 https://cdn.who.int/media/docs/default-source/nutrition-and-food-safety/jecfa-summary-of-findings-aspartame-sp.pdf?sfvrsn=a531e2c1_22&download=true

3. Alarkawi, D., Ali, M. S., Bliuc, D., Jacqueline R Center, & Prieto-Alhambra, D. (2018). The challenges and opportunities of pharmacoepidemiology in Bone diseases. *JBMR Plus*, 2(4), 187–194. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10051>
4. Ilgaz, F., Pinto, A., Gökmen-Özel, H., Rocha, J. C., van Dam, E., Ahring, K., ... & MacDonald, A. (2019). Long-term growth in phenylketonuria: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 11(9), 2070. <https://doi.org/10.3390/nu11092070>
5. Ashok, I., Wankhar, D., Wankhar, W., & Sheeladevi, R. (2015). Neurobehavioral changes and activation of neurodegenerative apoptosis on long-term consumption of aspartame in the rat brain. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*, 2(3–4), 76–85. <https://doi.org/10.1016/j.inim.2015.09.001>
6. Azad, M. B., Abou-Setta, A. M., Chauhan, B. F., Rabbani, R., Lys, J., Copstein, L., Mann, A., Jeyaraman, M. M., Reid, A. E., Fiander, M., MacKay, D. S., McGavock, J., Wicklow, B., & Zarychanski, R. (2017). Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Journal de l'Association Medicale Canadienne [Canadian Medical Association Journal]*, 189(28), E929–E939. <https://doi.org/10.1503/cmaj.161390>
7. Black, R. M., Leiter, L. A., & Anderson, G. H. (1993). Consuming aspartame with and without taste: Differential effects on appetite and food intake of young adult males. *Physiology & Behavior*, 53(3), 459–466. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90139-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90139-7)
8. Borghoff, S. J., Cohen, S. S., Jiang, X., Lea, I. A., Klaren, W. D., Chappell, G. A., Britt, J. K., Rivera, B. N., Choski, N. Y., & Wikoff, D. S. (2023). Updated systematic assessment of human, animal and mechanistic evidence demonstrates lack of human carcinogenicity with consumption of aspartame. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 172(113549), 113549. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113549>
9. Choudhary, A. K., & Lee, Y. Y. (2018). Neurophysiological symptoms and aspartame: What is the connection? *Nutritional Neuroscience*, 21(5), 306–316. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2017.1288340>
10. Czarnecka, K., Pilarz, A., Rogut, A., Maj, P., Szymańska, J., Olejnik, Ł., & Szymański, P. (2021). Aspartame—true or false? Narrative review of safety analysis of general use in products. *Nutrients*, 13(6), 1957. <https://doi.org/10.3390/nu13061957>
11. EFSA (2013). Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.2903/j.efsa.2013.3496>
12. FAO/WHO (2023). Aspartame hazard and risk assessment results released. <https://www.who.int/news/item/14-07-2023-aspartame-hazard-and-risk-assessment-results-released>
13. Granado, V. (2016). *Estudios Experimentales*. SÍNTESIS. Biblioteca digital dinámica para estudiantes y profesionales de la salud.

<https://sintesis.med.uchile.cl/index.php/profesionales/informacion-para-profesionales/medicina/condiciones-clinicas2/otorrinolaringologia/1093-7-01-3-024>

14. Hariton, E., & Locascio, J. J. (2018). Randomised controlled trials – the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 125(13), 1716–1716. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15199>
15. Holt N. Sandona J.C. Brand-Miller, S. H. A. (2000). The effects of sugar-free vs sugar-rich beverages on feelings of fullness and subsequent food intake. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 51(1), 59–71. <https://doi.org/10.1080/096374800100912>
16. International Agency for Research on Cancer. (2023). Agents classified by the IARC monographs, volumes 1-134. <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>
17. IARC/JECFA (2023). Summary of findings of the evaluation of aspartame at the International Agency for Research on Cancer (IARC) Monographs Programme’s 134th Meeting, and the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) 96th meeting. [https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-findings-of-the-evaluation-of-aspartame-at-the-international-agency-for-research-on-cancer-\(iarc\)-monographs-programme-s-134th-meeting--and-the-joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-\(iecfa\)96th-meeting](https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-findings-of-the-evaluation-of-aspartame-at-the-international-agency-for-research-on-cancer-(iarc)-monographs-programme-s-134th-meeting--and-the-joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-(iecfa)96th-meeting)
18. Lindseth, G. N., Coolahan, S. E., Petros, T. V., & Lindseth, P. D. (2014). Neurobehavioral effects of aspartame consumption. *Research in Nursing & Health*, 37(3), 185–193. <https://doi.org/10.1002/nur.21595>
19. Manterola, C., & Otzen, T. (2014). Estudios Observacionales: Los Diseños Utilizados con Mayor Frecuencia en Investigación Clínica. *Revista Internacional de Morfología [International Journal of Morphology]*, 32(2), 634–645. <https://doi.org/10.4067/s0717-95022014000200042>
20. Manterola, C., Quiroz, G., Salazar, P., & García, N. (2019). Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. *Revista médica Clínica Las Condes*, 30(1), 36–49. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.11.005>
21. Marinovich, M., Galli, C. L., Bosetti, C., Gallus, S., & La Vecchia, C. (2013). Aspartame, low-calorie sweeteners and disease: Regulatory safety and epidemiological issues. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 60, 109–115. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.07.040>
22. Molina, M., & Ochoa, C. (2014). *Estudios observacionales (II). Estudios de cohortes*. 10(1). <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/6455/estudios-observacionales-ii-estudios-de-cohortes>
23. Omair, A. (2016). Selecting the appropriate study design: Case–control and cohort study designs. *Journal of Health Specialties*, 4(1), 37. <https://doi.org/10.4103/1658-600x.173842>
24. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2023). *Use of non-sugar sweeteners*. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/367660/9789240073616-eng.pdf?sequence=1>

25. Plaza-Diaz, J., Pastor-Villaescusa, B., Rueda-Robles, A., Abadia-Molina, F., & Ruiz-Ojeda, F. J. (2020). Plausible biological interactions of low- and non-calorie sweeteners with the intestinal Microbiota: An update of recent studies. *Nutrients*, *12*(4), 1153. <https://doi.org/10.3390/nu12041153>
26. Ravelli, M. N., & Schoeller, D. A. (2020). Traditional self-reported dietary instruments are prone to inaccuracies and new approaches are needed. *Frontiers in nutrition*, *7*, 90.
27. Salazar F., P., Manterola, C., Quiroz S., G., García M., N., Otzen H., T., Mora V., M., & Duque P., G. (2019). Estudios de cohortes. 1ª parte. Descripción, metodología y aplicaciones. *Revista de Cirugía*, *71*(5), 482–493. <https://doi.org/10.35687/s2452-45492019005431>
28. Shafer, S. A. A., Mihailescu, D. F., & Amuzescu, B. (2023). Aspartame safety as a food sweetener and related health hazards. *Nutrients*, *15*(16), 3627. <https://doi.org/10.3390/nu15163627>
29. Sharma, N., Srivastav, A. K., & Samuel, A. J. (2022). Randomized clinical trial: gold standard of experimental designs - importance, advantages, disadvantages and prejudices. *Revista Pesquisa Em Fisioterapia*, *10*(3), 512–519. https://www.academia.edu/70922884/Randomized_clinical_trial_gold_standard_of_experimental_designs_importance_advantages_disadvantages_and_prejudice
30. Tey, S. L., Salleh, N. B., Henry, J., & Forde, C. G. (2017). Effects of aspartame-, monk fruit-, stevia- and sucrose-sweetened beverages on postprandial glucose, insulin and energy intake. *International Journal of Obesity (2005)*, *41*(3), 450–457. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.225>
31. Wang, Q. P., Browman, D., Herzog, H., & Neely, G. G. (2018). Non-nutritive sweeteners possess a bacteriostatic effect and alter gut microbiota in mice. *PLoS ONE*, *13*(7), e0199080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199080>
32. White, H., Sabarwal, S., & de Hoop, T. (2014). Randomized Controlled Trials (RCTs): Methodological Briefs - Impact Evaluation No. 7, *Methodological Briefs*, no. 7.
33. WHO (OMS) Aspartame hazard and risk assessment results released. 2023. <https://www.who.int/news/item/14-07-2023-aspartame-hazard-and-risk-assessment-results-released>

ANEXO 1. TIPOS DE ESTUDIOS ANALIZADOS POR LA OMS (2023)

La directriz sobre uso de edulcorantes no azucarados emanada por parte de la OMS durante el presente año consideró 2 revisiones sistemáticas:

Una de estas consiste en una revisión de **ECA y estudios observacionales prospectivos (casos y controles, y de cohorte)** finalizada en 2019, y la segunda corresponde a una actualización de una

revisión de **ECA** y **estudios observacionales** realizada en 2019, pero publicada en 2022. En ambas se evaluaba la relación entre el uso de ENN y sus posibles efectos en salud en adultos y niños.

Tabla 2. Tipos de estudios analíticos

Estudios Analíticos	Tipo de Estudio	Características	Temporalidad	Ventajas	Limitaciones
Experimentales	Estudios Controlados Aleatorizados	Es un tipo de estudio, en el cual se seleccionan participantes de manera aleatorizada y se les asigna una exposición, que es seguida durante un periodo de tiempo para observar el efecto de una intervención.	Prospectivo (Hechos futuros)	Proporciona el mayor grado de evidencia. Controla el factor de exposición. Permite relaciones de causa y efecto con un mínimo de sesgos y factores de confusión.	Extrapolación limitada. Alto costo en términos de dinero y tiempo. Pérdidas de seguimiento asociadas al tratamiento. Consentimiento Informado.
Observacionales	Casos y Controles	Son estudios realizados a lo largo del tiempo (longitudinal) o de forma única (transversal), en los cuales se selecciona una muestra a partir de la presencia (casos) o ausencia (controles) de un evento de interés. En ambos grupos se compara si sufrieron la exposición.	Retrospectivo (Hechos pasados) o Prospectivo (Hechos futuros)	Ideales para el estudio de enfermedades poco frecuentes. Permite evaluar múltiples exposiciones. Se pueden realizar rápidamente. Relativo bajo costo. Requieren muestras de menor tamaño.	No se puede estimar de manera directa la incidencia o prevalencia. Susceptibles a sesgos de selección e información. Es ineficiente para estudios de exposiciones poco frecuentes.

Observacionales	Cohorte	Retrospectivo	Prospectivo
	<p>Es un estudio en el cual se selecciona a un grupo de personas que comparten una característica previamente definida y que son seguidas en el tiempo (longitudinal).</p> <p>Tiene como objetivo determinar la asociación entre un factor de exposición y el desarrollo de una enfermedad o evento de interés.</p>	<p>(Hechos pasados) o</p> <p>(Hechos futuros)</p>	<p>Permite calcular riesgos relativos.</p> <p>Ideales para evaluar incidencia e historia natural de una enfermedad.</p> <p>Se pueden estudiar varios eventos.</p> <p>Es eficiente para evaluar exposiciones poco frecuentes.</p> <p>Requieren muestras de gran tamaño.</p> <p>Requiere de un periodo de seguimiento.</p> <p>Alto costo económico y de tiempo.</p> <p>Susceptibles a sesgos de selección, mal clasificación y seguimiento.</p>

Fuente: Elaboración propia (Alarkawi et al., (2018); Granado, V. (2016); Hariton y Locascio (2018); Manterola & Otzen (2014); Manterola et al., (2019); Molina & Ochoa (2014); Omair, A. (2016); Salazar et al., (2019); Sharma et al., (2022).

ANEXO 2. CLASIFICACIÓN ESTÁNDAR DEL IARC

Tabla 3. Clasificación Estándar del IARC

Grupo	Clasificación	Componentes o factores físicos (ejemplos)
1	Carcinogénico para el ser humano: Hay <u>evidencia suficiente</u> para concluir que puede causar cáncer en humanos	Radiación ionizante, carnes procesadas, bebidas alcohólicas, asbesto, benceno.
2A	Probablemente carcinogénico para el ser humano: Hay pruebas suficientes para concluir que puede causar cáncer en humanos, pero actualmente <u>no son concluyentes</u>	Frituras (emisiones a altas temperaturas), anilina, esteroides

		andrógenos (anabólicos), acrilamida
2B	Posiblemente carcinogénico para el ser humano: Hay pruebas suficientes para concluir que puede causar cáncer en humanos, pero están lejos de ser concluyentes	Carnes rojas, aspartamo, extracto de aloe vera, gasolina, progesterinas
3	No puede ser clasificado en lo relativo a carcinogenicidad en humanos: Actualmente no hay <u>ninguna prueba</u> de que cause cáncer en humanos	Café, mate, té, sulfitos, fibras acrílicas, tolueno, paracetamol
4	Probablemente no carcinogénico para el ser humano: Hay evidencia suficiente de que <u>no</u> causa cáncer en humanos	- (Caprolactama se movió del Grupo 4 al Grupo 3 en el año 2019)

Fuente: International Agency for Research on Cancer. (2023). Agents classified by the IARC monographs, volumes 1-134. <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>