



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

"EFECTOS DE LOS EDULCORANTES SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN ADULTOS JÓVENES"

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

Autor: Jorge Poveda Navarro

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutora: Al Cheikha Kamela Cheikh Moussa Chraiteh

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 5 |
| 2. MATERIAL Y MÉTODOS | 7 |
| 3. RESULTADOS | 9 |
| Características de los estudios | 9 |
| Calidad metodológica de los estudios | 10 |
| Técnica de análisis bioinformática y estadística | 10 |
| Intervención con edulcorantes | 11 |
| Relación entre el perfil de microbiota y el consumo de edulcorantes. | 12 |
| 4.DISCUSIÓN | 13 |
| 5.CONCLUSIÓN | 18 |
| 6.BIBLIOGRAFÍA | 18 |
| 7.ANEXO | 21 |
| IMAGEN 1. Composición de la microbiota intestinal a nivel de filo. | 21 |
| FIGURA 1. Diagrama de flujo | 22 |
| TABLA 1. Características de los estudios seleccionados. | 23 |
| TABLA 2. Calidad metodológica de los estudios seleccionados. | 25 |
| TABLA 3. Evidencias de la relación edulcorantes-microbiota. | 26 |

RESUMEN

-Antecedentes: A causa del aumento de enfermedades crónicas atribuido al exceso del consumo de azúcar, como la obesidad, enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo II, ha surgido la necesidad de reducir la carga calórica de los alimentos procesados incluyendo otros en su lugar edulcorantes naturales o artificiales. No obstante, se ha observado que algunos edulcorantes pueden estar asociados con la disbiosis intestinal, lo cual se ha vinculado a enfermedades como enterocolitis necrosante y enfermedad inflamatoria intestinal.

-Objetivo: Revisar las evidencias disponibles más recientes sobre la posible asociación entre el consumo de edulcorantes y la alteración de la microbiota intestinal en humanos jóvenes adultos.

-Metodología: Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos Scopus, Embase y Medline; utilizando los descriptores MeSH: "Sweetening Agents" y "Gastrointestinal microbiome" ,"intestinal microbiota" o "microflora". Además se emplearon los siguientes filtros para la búsqueda: "ensayo clínico aleatorizado", "humanos", "adultos jóvenes/19-24 años" y "en los últimos 10 años". Los criterios de inclusión fueron: ensayos clínicos, en los últimos 10 años, en español o inglés, de todo el mundo, en humanos adultos jóvenes; se rechazaron aquellos estudios sobre sujetos con enfermedades crónicas o complicaciones intestinales severas, sin edulcorantes como intervención o que no aportaran datos sobre los efectos en la microbiota intestinal. La evaluación de calidad de los estudios se realizó a través de la escala JADAD.

-Resultados y discusión: Se localizaron 37 trabajos científicos sobre microbiota y edulcorantes, y se aceptaron 4 trabajos desarrollados sobre jóvenes adultos. La calidad metodológica alcanzó la máxima puntuación en la escala JADAD. Los estudios se realizaron con diseño de ensayo clínico aleatorizado; la diversidad microbiana se analizó a través del gen 16S RNAr. Los resultados obtenidos no difieren entre los estudios analizados; incremento de los filos principales *Bacteroides*, *Firmicutes* y *Actinobacteria* y la reducción del filo *Proteobacteria* sin embargo, estos cambios no obtuvieron significación estadística.

-Conclusión: Son necesarios estudios con mayor homogeneidad en la diversidad microbiana inicial de los grupos y valorar el impacto del tiempo de intervención con edulcorantes.

-Palabras Clave: microbiota intestinal, edulcorantes, disbiosis, adultos jóvenes.

ABSTRACT

-Background: Due to the increase in chronic diseases attributed to excess sugar consumption, such as obesity, cardiovascular diseases and type II diabetes, the need has arisen to reduce the caloric load of processed foods by including other natural or artificial sweeteners instead. However, it has been observed that some sweeteners may be associated with intestinal dysbiosis, which has been linked to diseases such as necrotizing enterocolitis and inflammatory bowel disease.

-Aim: To review the most recent available evidence on the possible association between the consumption of sweeteners and the alteration of the intestinal microbiota in young adult humans.

-Methods: A systematic review was carried out in the databases Scopus, Embase and Medline; using the MeSH descriptors: "Sweetening Agents" and "Gastrointestinal microbiome", "intestinal microbiota" or "microflora". In addition, the following filters were used for the search: "randomized clinical trial", "human", "young adult/19-24 years" and "in the last 10 years". Inclusion criteria were: clinical trials, within the last 10 years, in Spanish or English, from around the world, in young adult humans; Those studies on subjects with chronic diseases or severe intestinal complications, without sweeteners as an intervention or that did not provide data on the effects on the intestinal microbiota were rejected. The quality assessment of the studies was carried out through the JADAD scale.

-Results and discussion: 37 scientific papers on microbiota and sweeteners were located, and 4 papers developed on young adults were accepted. The methodological quality reached the maximum score on the JADAD scale. The studies were carried out with a randomized clinical trial design; Microbial diversity was analyzed through the 16S rRNA gene. The results obtained do not differ between the studies analyzed; an increase in the main phyla Bacteroides, Firmicutes and Actinobacteria and a reduction in the phylum Proteobacteria, however, these changes did not obtain statistical significance.

-Conclusions: Studies with greater homogeneity in the initial microbial diversity of the groups are needed and to assess the impact of intervention time with sweeteners.

-Key Words: intestinal microbiota, sweeteners, dysbiosis, young adults.

1. INTRODUCCIÓN

El aumento de enfermedades crónicas (aumento de peso, obesidad, algunas enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo II) relacionadas con el exceso de consumo de azúcar declarado por la OMS en 2012¹, puso de manifiesto la necesidad de reducir su consumo. La alternativa planteada es el consumo de otros edulcorantes distintos al azúcar, con la intención de reducir así la carga calórica del producto final, el cual es un aspecto que influye mucho en la elección de los alimentos procesados. Al asociarse a hábitos más saludables, existe una tendencia creciente del consumo de distintos edulcorantes por parte principalmente de la población joven, junto con un aumento en la variedad de productos que contienen estos edulcorantes como aditivos alimentarios.

Los edulcorantes se pueden clasificar en función de su valor nutritivo, poder edulcorante y procedencia. La elección de un edulcorante en casos en los que se quiere controlar la ingesta calórica se basa en la clasificación por su valor nutritivo, en la cual se pueden dividir los edulcorantes en nutritivos y no nutritivos. En el grupo de los edulcorantes nutritivos encontramos los azúcares simples como la sacarosa, el jarabe de maíz alto en fructosa y los polioles como el eritritol, lactitol, xilitol, etc. Estos últimos son de origen artificial y de menor valor nutritivo dentro de la clasificación, siendo considerados edulcorantes bajos en calorías. Por otro lado, los edulcorantes no nutritivos tienen un aporte calórico despreciable y una alta capacidad edulcorante, utilizándose en cantidades bajas en los alimentos. Entre ellos destacan los sintéticos como la sacarina, acesulfamo K y aspartamo, y también otros naturales como la stevia².

Tanto los polioles como los edulcorantes no nutritivos son considerados aditivos alimentarios, por lo que estas sustancias están sujetas a una evaluación de seguridad por distintos organismos encargados de la Seguridad Alimentaria, entre los que se encuentra la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Esta evaluación previa es necesaria antes de la autorización de su comercialización por parte de la Comisión Europea, el Parlamento Europeo y el Consejo Europeo, además de ciertos controles periódicos a los que posteriormente serán sometidos algunos edulcorantes. Un ejemplo de ello fue la primera evaluación integral del riesgo asociado al aspartamo en 2013 por parte de la EFSA, en la que se concluyó

que el aspartamo y sus productos de degradación eran seguros para la población general (incluidos lactantes, niños y mujeres embarazadas). Sin embargo, la Comisión Europea pidió a la EFSA que se llevara a cabo una reevaluación completa de la seguridad del aspartamo a partir de 2020³.

La reevaluación de seguridad de algunos edulcorantes ya comercializados está motivada en que cada vez hay más evidencia sobre la distorsión que producen estos edulcorantes en los mecanismos de comunicación cerebro-intestino, afectando a la "recompensa alimentaria" y produciendo un aumento del apetito, pudiendo verse traducido en una mayor ingesta calórica y un aumento de peso. También se refuerza la necesidad de estas reevaluaciones con otros estudios en los que se evidencia la asociación entre el uso de edulcorantes no nutritivos y la intolerancia a la glucosa, eventos cardiovasculares y síndrome metabólico⁴. Así mismo, otro efecto de gran interés y sobre el que se centra esta revisión es el desequilibrio que pueden generar algunos edulcorantes en la microbiota intestinal y sus metabolitos en las diversas regiones del intestino. Al menos 1000 especies diferentes de bacterias componen la microbiota intestinal humana, siendo alrededor del 90% pertenecientes a los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (IMAGEN 1) y teniendo una participación crucial en los procesos fisiológicos y fisiopatológicos del huésped (promoción de la maduración del epitelio intestinal, prevención de la inflamación, protección contra patógenos, modulación inmunológica, etc). Por ello, la alteración de la microbiota se ha vinculado a diferentes enfermedades como: alergias alimentarias, enfermedad inflamatoria intestinal, enterocolitis necrosante, obesidad, hígado graso y cáncer de colon⁶.

Teniendo en cuenta todas estas consecuencias que puede conllevar la alteración de la microbiota intestinal, junto con la gran expansión del consumo entre los jóvenes adultos de productos que contienen edulcorantes no nutritivos, en el presente trabajo se plantea revisar la evidencia más reciente sobre los efectos que pueden causar distintos edulcorantes sobre el microbioma del intestino de humanos jóvenes adultos.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio es una revisión sistemática de estudios clínicos sobre el efecto de los edulcorantes en la microbiota de adultos jóvenes. Los datos se obtuvieron de la consulta directa a las siguientes bases de datos bibliográficas del ámbito de las ciencias de la salud: MEDLINE (vía PubMed), Embase y Scopus. Para la construcción de las búsquedas en las bases de datos, se utilizaron los siguientes descriptores MeSH: "Sweetening Agents" y "Gastrointestinal microbiome", "intestinal microbiota" o "microflora"; junto con los conectores booleanos AND y OR. Los criterios de inclusión empleados en la selección de artículos fueron: ensayos clínicos en humanos, publicados en los últimos 10 años, redactados en idioma español o inglés, en el ámbito geográfico de todo el mundo, cuya población de estudio fuera preferiblemente adultos jóvenes. En base a estos criterios de inclusión, se aplicaron en las bases de datos todos los filtros correspondientes que fueron posibles para acotar la búsqueda: "randomized clinical trial", "human", "young adult/19-24 years" y "in the last 10 years". Se rechazaron todos aquellos estudios que cumplieran los siguientes criterios de exclusión: estudios realizados en participantes con enfermedades crónicas o complicaciones intestinales severas, estudios cuya intervención no correspondía a ningún edulcorante o que no aportaran datos sobre los efectos en la microbiota intestinal.

Las ecuaciones finales de búsqueda en las bases de datos Medline vía Pubmed, Scopus y Embase fueron respectivamente: (("sweetening agents"[Pharmacological Action] OR "sweetening agents"[MeSH Terms] OR ("sweetening"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "sweetening agents"[All Fields]) AND ("gastrointestinal microbiome"[MeSH Terms] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "microbiome"[All Fields]) OR "gastrointestinal microbiome"[All Fields] OR ("microbiota"[MeSH Terms] OR "microbiota"[All Fields] OR "microbiotas"[All Fields] OR "microbiota s"[All Fields] OR "microbiotae"[All Fields]))) AND ((y_10[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (youngadult[Filter])). (TITLE-ABS-KEY ("sweetening agents") AND TITLE-ABS-KEY ("intestinal microbiota")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (

PUBYEAR , 2014)) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human")) .
'microflora'/exp AND 'sweetening agent'/exp AND 'clinical trial'/exp AND
[2013-2023]/py AND 'human'/de AND [young adult]/l.

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios, se ha empleado la escala de Jadad. Este es un procedimiento muy empleado, basado en un sistema de puntuación que va de 0 a 5 puntos en el que cuanto más alta es la puntuación, mayor es la calidad del ensayo. Un ensayo con puntuación inferior a 3, se considera de pobre calidad metodológica. Los puntos se obtienen al responder sí o no a una serie de cuestiones: si el ensayo es aleatorizado, si es a doble ciego, si se describen las retiradas de sujetos del estudio, si son adecuados los métodos de aleatorización y si son adecuados los métodos de doble ciego. Si se responde que sí a las 3 primeras cuestiones, se suma 1 punto y si se responde que no se suman 0 puntos. Si se responde que sí a las 2 últimas cuestiones, se suma un punto y si se responde que no, se resta 1 punto.

En esta revisión sistemática, la obtención de menos de 3 puntos en la escala de Jadad no será un criterio de exclusión, si no que sencillamente se indicará que dicho ensayo clínico posee una calidad metodológica pobre.

La extracción de datos se sintetizó en diferentes tablas, donde por una parte se recogieron los datos que describen la población del estudio (número de participantes, sexo, edad media, IMC, estado de salud, etc), y también los datos que describen la intervención que se realiza en el estudio (división en grupos control y grupos de estudio, tipo y dosis de edulcorante que se les administra, duración de la intervención, etc), los cuales podemos encontrar normalmente en el apartado "Material y métodos" de cada artículo. Por otra parte, en una segunda tabla, se resumen las evidencias de los efectos de los edulcorantes sobre la microbiota intestinal a través de medidas de abundancia de los principales filos y géneros microbianos, y a través de índices de diversidad alfa y beta (Bray Curtis, Shannon...). Todos estos datos fueron extraídos de los apartados de "Resultados" dentro de los artículos.

3. RESULTADOS

Tras la búsqueda realizada en las diferentes bases de datos se obtuvo un total de 37 artículos científicos: Medline (n=19), Scopus (n=12) y Embase (n=6). Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, fueron 4 los artículos aceptados para la revisión (FIGURA 1).

Características de los estudios

Todos los documentos seleccionados corresponden a un diseño de ensayo clínico controlado y aleatorizado (n=4), además se incluyen en el período de publicación que comprende los últimos 5 años (2019-2020) y su desarrollo tuvo lugar en regiones de países desarrollados como Chile⁷, Corea⁸, Canadá⁹ y Estados Unidos¹⁰. En el 75% de los trabajos la edad poblacional osciló entre los 23 y 24 años^{7,8,9}, mientras que el estudio restante incluyó también participantes entre 24 y 30 años¹⁰ (TABLA 1). Referente al reparto entre hombres y mujeres, pese a que la población principal de tres de los trabajos fueron las mujeres^{8,9,10}, hubo un estudio que incluyó sólo a hombres con la voluntad de evitar las posibles influencias del ciclo menstrual en los resultados de la intervención sobre la microbiota intestinal⁷. Entre las variables clínicas estudiadas se consideró el peso a través del índice masa corporal (IMC), siendo normal en todos los participantes excepto en el estudio que incluyó exclusivamente a hombres⁷. Además en dos de los estudios se especifica que el peso corporal no se vio afectado a través de ninguna intervención^{7,10} y se valoró la homeostasis del perfil lipídico, observándose en uno de ellos unos niveles de colesterol mayores en el grupo control⁷. En el 100% de los estudios en los que se aportan datos sobre el metabolismo de glucosa no se observaron diferencias significativas en los niveles de glucosa en sangre^{7,9,10}. Por otro lado, uno de los trabajos consideró que para la inclusión de los participantes⁸, estos debían presentar una de las siguientes formas de desequilibrio en la motilidad intestinal: una frecuencia de deposiciones de menos de tres veces por semana, sensación de evacuación incompleta más del 25% del tiempo de evacuación o esfuerzo al defecar más del 25% del tiempo.

Calidad metodológica de los estudios

La calidad metodológica de los cuatro ensayos correspondió a la máxima calidad según la escala Jadad, obteniendo una puntuación final de 5 puntos al considerar los siguientes aspectos en el diseño del estudio (TABLA 2); un punto por la aleatorización, otro por el uso de doble ciego, se sumaron otros 2 puntos al seguir métodos adecuados de aleatorización y para el doble ciego, y por último se obtuvo el quinto punto por describir correctamente las pérdidas y retiradas de participantes^{7,8,9,10}. La aleatorización se llevó a cabo mediante lanzamiento de moneda⁹, generación de listas aleatorias por ordenador^{7,8} y los códigos de aleatorización se ocultaron en sobres cerrados opacos^{8,9,10}. La asignación de las intervenciones estuvo cegada tanto para investigadores como para participantes, exceptuando a un farmacéutico en uno de los estudios encargado de preparar y repartir las distintas intervenciones¹⁰.

Técnica de análisis bioinformática y estadística

En los estudios incluidos en esta revisión fueron descritas las técnicas de secuenciación para el análisis de las muestras, basadas en la extracción y amplificación de la región V3^{7,8,10} y la región V4^{7,8,9,10} del gen 16S rRNA de las bacterias. La extracción de DNA se realizó utilizando el QiaAmp DNA stool kit de QIAGEN^{8,10}, el Quick-DNA Fecal/Soil Microbe Miniprep Kit de Zymo Research⁷ y el DNA KF Kit de QIAGEN⁹. La amplificación del gen se realizó mediante PCR en tres de los estudios^{7,8,9} y con HiFi HotStart DNA Polymerase en el estudio restante¹⁰. En 3 de los estudios el equipo de secuenciación utilizado fue el Illumina a través del modelo MiSeq^{7,9,10} mientras que en el último estudio⁸ se menciona la técnica conocida como pirosecuenciación aunque sin especificaciones sobre el equipo utilizado. Del análisis de las secuencias que se realizó en el estudio de Pamela Thomson et al.⁷ tan solo se menciona que se realizó con el paquete “DADA2 v1.10” y se asignó la taxonomía microbiana empleando la base de datos “SILVA versión 132”. Del estudio de Chu JR et al.⁸ el único dato que se aporta sobre el proceso de secuenciación es que fue realizado por ChunLab, Inc. (Seoul, South Korea). Ahmad SY et al.⁹ especificaron como las secuencias fueron procesadas y clasificadas taxonómicamente usando como base de datos de referencia la versión 13_8 de Greengenes, y se asignaron en UTO (unidad taxonómica operativa) con “mothur

software package (v.1.39.5)". La calidad de las secuencias sin procesar del estudio de Joan Serrano et al.¹⁰ fueron controladas con FastQC v0.11.5. y se recortaron con "cutadapt" v2.6, para posteriormente convertirlas en un formato de archivo Qiime 2 v2019.1. y crear las tablas de UTO.

La abundancia de las distintas comunidades microbianas se valoró a nivel de filo^{7,10}, de género⁹ y de especie⁸, cuyos datos fueron aportados en forma de medias^{7,9,10} o mediana⁸.

El análisis de la diversidad microbiana se realizó a través de dos mediciones, como son la diversidad alfa intragrupal y la diversidad beta intergrupala, siendo empleados distintos índices para este análisis estadístico. El índice Shannon fue empleado en tres de los trabajos, para valorar la diversidad alfa a nivel de especies⁹, a nivel de género¹⁰ y también se usó para valorar tanto la diversidad alfa como la beta a nivel de filo en uno de los estudios⁸. El índice Chao1 fue empleado para medir la diversidad alfa a nivel de género¹⁰, y para medir tanto la diversidad alfa como la beta a nivel de filo⁸. El índice de disimilaridad de Bray-Curtis se empleó para valorar la diversidad intergrupala en dos de los trabajos a nivel de género^{9,10}, y por último se empleó también las distancias UniFrac no ponderadas como medida de diversidad beta a nivel de filo⁷ y a nivel de género⁹.(TABLA 1).

Intervención con edulcorantes

Las distintas intervenciones realizadas fueron detalladamente descritas en todos los artículos (TABLA 1). En la investigación de Pamela Thomson et al.⁷ que valoró el efecto de los edulcorantes en la microbiota de hombres, se dividió a los participantes en dos grupos, grupo experimental (GE) y en otro control (GC), que recibieron sus intervenciones durante una semana en tres dosis diarias; el GE consumió sucralosa (260 mg/día) junto con carbonato de calcio (70 mg/día) y el grupo control tomó carbonato de calcio (250 mg/día). En un segundo estudio, Chu JR et al.⁸ valoró el efecto de un edulcorante combinado con un prebiótico o sin él durante 4 semanas, el grupo experimental recibió 13 gramos diarios de la combinación prebiótica-edulcorante (61.5 % inulina, 34.6% lactitol y 3.9% gel de aloe vera), y los participantes del grupo control tomaron el edulcorante maltodextrina en polvo (13 gramos/día).

Ahmad SY et al.⁹ describen un ensayo clínico cruzado con participantes divididos en 2 grupos experimentales en los que ambos grupos tomaron las mismas intervenciones durante un mismo periodo de 2 semanas aunque con un orden diferente. El grupo experimental 1 (GE1) tomó primero el aspartamo puro en polvo (0.425 gramos/día) y en segundo lugar la sucralosa pura administrada en polvo (0.136 g/día), mientras el grupo experimental 2 (GE2) recibió las mismas intervenciones pero con los edulcorantes a la inversa, estableciéndose en ambos grupos un periodo de lavado entre intervenciones que consistió en la restricción total de la toma de cualquier edulcorante durante 3 semanas. Por último, en un estudio en personas con normopeso y sin enfermedad crónica, Joan Serrano et al.¹⁰ optaron por 4 tipos de intervenciones diferentes compuestas por distintos edulcorantes que se administraron 2 veces al día durante 2 semanas. Los grupos experimentales 1,2 y 3 (GE1,2 y 3) tomaron respectivamente: sacarina de sodio (400 mg/día), lactitol (670 mg/día) y sacarina de sodio (400 mg/día) junto con lactitol (670 mg/día); mientras que al cuarto grupo de control (GC) se le administró relleno de pulpa como placebo (1000 mg/día).

La adherencia terapéutica se valoró en el 75% de los trabajos; el autor Ahmed et al.⁹ registró una adherencia similar entre los grupos siendo el 100% para la administración de sucralosa y $99,47 \pm 1,49\%$ con el aspartamo; en el estudio de Joan Serrano et al.¹⁰ el cumplimiento fue muy cercano al 100% en todos los grupos salvo en el de sacarina + lactitol que fue del $97,4 \pm 2.4\%$; y por último Chu JR et al.⁸ registró una adherencia del 98% en el grupo control y de un 99% en el grupo de estudio.

Relación entre el perfil de microbiota y el consumo de edulcorantes.

La abundancia relativa de los cuatro filos principales *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacterias* y *Proteobacterias* no se vió significativamente modificada en los ensayos, sin embargo en la investigación de Chu JR et al.⁸ ciertas especies sufrieron variaciones significativas en su abundancia, viéndose disminuida tras la intervención en el grupo experimental la de *Bifidobacterium adolescentis*, y superior frente al grupo control la de *Roseburia hominis* (TABLA 3). No obstante, al distinguir entre sujetos respondedores y no respondedores a la intervención, se

observó disminuido en los respondedores el filo *Firmicutes* y en concreto de la clase *Clostridia* la familia *Lachnospiraceae* frente al grupo de no respondedores.

Pese a no ser estadísticamente significativos, se detectaron algunos cambios en la abundancia de los principales filos microbianos en el resto de estudios. Pamela Thomson et al.⁷ observaron que la abundancia del filo *Firmicutes* fue superior en el grupo experimental (260 mg/día sucralosa + 70 mg/día carbonato de calcio) frente al grupo control (250 mg/día carbonato de calcio) antes y después de la intervención, sin embargo el filo *Bacteroidetes* fue más abundante en el grupo control antes y después del ensayo. En el estudio realizado por Ahmad SY et al.⁹ algunos géneros como *Bifidobacterium*, *Collinsella* y *Coprococcus* se vieron disminuidos en abundancia tras la intervención tanto con sucralosa (0.136 g/día) como con aspartamo(0.425 g/día); mientras otros como *Alistipes*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Blautia*, *Faecalibacterium* se vieron aumentados. Joan Serrano et al.¹⁰ observó un descenso en la abundancia en el filo *Proteobacterias* a la vez que un incremento en el filo *Firmicutes* en el grupo experimental con sacarina (400 mg/día) y un incremento del filo *Actinobacterias* en el grupo experimental con la toma combinada de sacarina+lactitol (400+670 mg/día).

La diversidad alfa valorada a nivel de género no presentó diferencias significativas tras recibir la intervención ni al comparar los grupos de estudio, tampoco se encontraron diferencias entre las distintas combinaciones de edulcorantes¹⁰ ni en la combinación de un edulcorante con un prebiótico⁸ ($p > 0.05$). La autora Pamela Thomson et al.⁷ no ofreció datos sobre la diversidad a nivel de género o de especies.

En cuanto a la diversidad beta no se encontraron diferencias con significancia estadística, a excepción de la encontrada por Ahmad SY et al.⁹ en la que el orden invertido de la toma de los edulcorantes (en el GE1 primero aspartamo y después sucralosa, y viceversa en el GE2) influyó en la diversidad beta ($p < 0.05$). (TABLA 3).

4.DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se presentan las últimas evidencias disponibles sobre el impacto de los edulcorantes en uso alimentario sobre la microbiota intestinal. Esta información fue recopilada a partir de una selección de cuatro

artículos con alta calidad metodológica, entre los que pudimos observar similitudes en cuanto al diseño y tiempos de intervención, aunque cierta heterogeneidad en la distribución de género y en los tipos de intervenciones aplicadas.

A pesar de no ser alteraciones significativas, resulta interesante comprender la importancia de estos cambios para la salud intestinal. En la investigación de Pamela Thomson et al.⁷ fue notable que antes de la intervención, la abundancia media relativa del filo *Firmicutes* era mayor en el grupo de control en comparación con el grupo experimental, mientras que la abundancia del filo *Bacteroidetes* era menor. Esta inesperada diferencia pre-intervención posiblemente influyó los resultados post-intervención, ya que además se correlacionó con que inicialmente los niveles de colesterol y el IMC fueron superiores en los sujetos del grupo de control frente a los del grupo experimental. Este mismo patrón de aumento de *Firmicutes* y disminución de *Bacteroidetes* se ha observado en estudios anteriores^{11,12}, que han reportado alteraciones en la microbiota intestinal en sujetos obesos, seguidas de un aumento del filo *Bacteroidetes* cuando estos realizaban un proceso de pérdida de peso. A pesar de que las diferencias entre los grupos del ensayo de Pamela Thomson et al.⁷ fueron totalmente no intencionales y resultado de la aleatorización, ninguno de los grupos presentó cambios significativos en la microbiota intestinal o en la respuesta glucémica asociados al tratamiento recibido. De hecho, independientemente de la intervención, los sujetos en los que al finalizar el ensayo se detectó un mayor área bajo la curva (AUC) de insulina tuvieron un mayor ratio *Firmicutes*:*Bacteroidetes*, lo que podría indicar que esta diferencia metabólica puede que sea más relevante que la intervención en sí misma.

En el estudio de Ahmad SY et al.⁹ se detectó una disminución en la abundancia de géneros como *Bifidobacterium*, *Collinsella* y *Coprococcus*, que puede tener un impacto negativo para la salud intestinal. Estos géneros bacterianos desempeñan funciones importantes en la fermentación de los carbohidratos, la protección contra patógenos y la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el ácido acético, propiónico y butírico, que son nutrientes esenciales para las células intestinales y ayudan a mantener un ambiente intestinal favorable. Así mismo, también se observó el incremento en géneros como *Alistipes*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Blautia* y *Faecalibacterium*, que resulta beneficioso para la salud intestinal. Estos géneros además de participar en la fermentación de

los carbohidratos y la producción de AGCC, favorecen la protección del revestimiento intestinal.

Joan Serrano et al.¹⁰ encontró un ligero descenso en el filo *Proteobacteria*, el cual se asocia con procesos inflamatorios intestinales cuando se ve aumentado^{13,14}. Además se vió mínimamente incrementado también el filo *Firmicutes*, y este cambio puede tener implicaciones en el metabolismo y el peso corporal. Se ha observado que un aumento relativo de *Firmicutes* se correlaciona con la obesidad y la resistencia a la insulina en los estudios en humanos mencionados en el párrafo anterior^{11,12}. Algunas bacterias dentro de este filo tienen la capacidad de extraer más energía de los alimentos y favorecer el almacenamiento de grasas, lo que puede contribuir al desarrollo de la obesidad. En este mismo estudio¹⁰ se observó en el GE3 (sacarina+lactitol) un ligero incremento en la abundancia del filo *Actinobacteria*, al que pertenecen bacterias como las del género *Bifidobacterium*, que son consideradas probióticos y se ha demostrado que proporcionan beneficios para la salud intestinal. Estas bacterias producen AGCC, además de que pueden ayudar en la digestión de ciertos tipos de alimentos, promover la absorción de nutrientes y vitaminas, modular el sistema inmunológico y proteger contra patógenos dañinos. Se ha observado que niveles bajos de bacterias del filo *Actinobacteria*, especialmente del género *Bifidobacterium*, están asociados con diversos trastornos intestinales, como la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable y la disbiosis intestinal.

La ausencia de cambios significativos en abundancia y diversidad de la microbiota intestinal que se obtuvo en los estudios seleccionados, se pudo observar de manera similar en otros estudios. Frankenfeld CL et al.¹⁵ concluyeron en un estudio de diseño transversal entre consumidores y no consumidores de aspartamo y acesulfamo K, que tras un periodo de 14 días de ingestión de estas sustancias en 31 humanos adultos, no se encontraron diferencias en la abundancia de los cuatro filos principales de bacterias, lo que sugiere que se vió inalterada tanto la composición como la función de la microbiota intestinal. Otros tantos estudios en humanos y en animales afirman que la sucralosa no se absorbe y se elimina inalterada en heces al no ser sustrato para la microbiota intestinal^{16,17}, siendo acorde con las evidencias de la carencia de cambios en la estructura de la microbiota intestinal que han sido expuestas en los artículos más recientes^{7,9}. Contrariamente

a los hallazgos anteriores, Suez J et al.¹⁸ comprobaron que una dosis elevada de sacarina (>5 mg/kg/día) causó un enriquecimiento en la abundancia de *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Weissella cibaria*, *Candidatus arthromitus* y un descenso en la de *Akkermansia muciniphila* (un microbio clave asociado a propiedades antiinflamatorias), además de intolerancia a la glucosa en 4 de 7 adultos sanos. El trabajo de Suez J et al.¹⁸ además de ser pionero en mostrar el contraste de respuestas entre individuos en términos de tolerancia a glucosa y composición de la microbiota intestinal tras una exposición corta a sacarina, también reportó que el efecto metabólico fue transmisible a ratones esterilizados a través de su microbiota intestinal, indicando de esta manera una causalidad. Sin embargo, no sería acertado extrapolar estos resultados a otros edulcorantes con distinta estructura química y metabolismo, sin olvidar también que la dosis administrada excedió la ingesta diaria admisible (IDA) marcada por la FDA, lo cual debió impactar directamente en el resultado.

El consumo diario durante 2 semanas de una dosis de sacarina pura igual a la IDA en el ensayo aleatorizado, no alteró significativamente la microbiota intestinal ni los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), al mismo tiempo que tampoco afectó a la tolerancia a la glucosa en adultos sanos¹⁰, lo cual corrobora la importancia de la dosis y el impacto que esta pudo haber causado en los resultados de la investigación de Suez J et al.¹⁸. Idénticos resultados en el mismo estudio de Joan Serrano et al.¹⁰ fueron obtenidos en ratones tras 10 semanas de intervención y con la dosis equivalente a 4 veces la IDA en humanos, contrariamente con varios otros hallazgos en animales que han mostrado diferentes efectos de los edulcorantes sobre diferentes géneros de bacterias y en AGCC^{19,20,21,22}. Estudios en animales han revelado el efecto bacteriostático de sucralosa y sacarina, sin ir más lejos en el estudio de Wang et al.²⁰ se mostró un aumento en el filo *Firmicutes* en ratón expuesto a sucralosa. Ciertamente estos datos se han de extrapolar cautelosamente a humanos, porque los datos en animales son un pobre traductor de la respuesta humana, y su aplicabilidad en salud y enfermedad en humanos debe ser limitada.

En concordancia con los nulos efectos de la sacarina en humanos jóvenes¹⁰, una semana de exposición a un 75% de la IDA de sucralosa no afectó a la microbiota intestinal ni a la tolerancia a la glucosa⁷ en un periodo similar al ensayo de Suez J et al.¹⁸. Como ya se ha mencionado anteriormente, es evidente que las

respuestas metabólicas y del microbioma a la sacarina podrían ser distintas comparadas con sucralosa, considerando sus propiedades químicas y sus diferencias en absorción y metabolismo. Sin embargo, otra posible explicación para la ausencia de hallazgos significativos en el efecto de los edulcorantes sobre la composición de la microbiota intestinal podría ser una limitación del diseño de los estudios^{7,9}, ya que se enfocaron principalmente en la medición de otros parámetros como la glucemia y no en datos de la microbiota intestinal, siendo datos exploratorios secundarios. El hecho de que estos estudios se realicen en participantes sanos es también otra limitación, ya que solo mínimos o muy sensibles cambios en la microbiota intestinal son obtenidos. Además en períodos tan cortos de tiempo de tan solo unas pocas semanas, también es posible que sea insuficiente para observar cambios reales en la microbiota intestinal o en AGCC, pero que se tuvo que hacer de esa manera para evitar pérdidas de participantes, o como es el caso del estudio de Ahmad SY et al.⁹ para acomodar los períodos de lavado sin edulcorantes.

Los resultados significativos del estudio de Chu JR et al.⁸ se desvían de la tendencia del resto de estudios seleccionados, algo que era de esperar dado que la intervención contenía varias sustancias prebióticas entre las que se encuentra el lactitol. El aumento de *Roseburia hominis* en el grupo experimental puede ser beneficioso debido a su capacidad para producir butirato y mantener la integridad del revestimiento intestinal. Por otro lado, la disminución de *Bifidobacterium adolescentis* puede estar asociada con desequilibrios y trastornos intestinales, así como con la disfunción del sistema inmunológico. Los efectos que esta intervención causó en los sujetos no podemos adjudicarlos exclusivamente al lactitol, sin olvidar que los sujetos de estudio sufrían en mayor o menor medida cierto grado de estreñimiento. Por tanto, no son extrapolables estos resultados a los del resto de nuestros ensayos seleccionados, aunque sí se pueden comentar y comparar con otros. Un estudio previo encontró que los pacientes con estreñimiento tenían una proporción significativamente menor de *Bacteroidetes*, mientras que la proporción de *Firmicutes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria* fue mayor en comparación con el grupo de control²³. Chu JR et al.⁸ asumieron que las diferencias entre los respondedores y los no respondedores dentro del grupo prebiótico se derivó de las diferencias en la composición del microbioma intestinal, en asociación con la

endotoxemia y la motilidad intestinal. De hecho, encontraron que la abundancia del orden *Clostridiales* (filo *Firmicutes*, clase *Clostridia*) se redujo en los respondedores del grupo prebiótico a la vez que la abundancia de los filos *Proteobacteria* y *Bacteroidetes* mostró una tendencia creciente. Estos hallazgos se correlacionan con otros estudios previos, donde uno de ellos afirma que la abundancia aumentada del filo *Firmicutes* es una característica importante de los pacientes que sufren de estreñimiento²⁴ y otro demostró que las proteobacterias podrían contribuir a la motilidad intestinal normal²⁵. Además, una mayor abundancia de *Bacteroidetes* (*P. stercorea*, *B. plebeius* y *B. stercoris*), se sabe que fermentan carbohidratos y afectan el tiempo de tránsito colónico²⁶. En contraste, en los sujetos no respondedores del grupo prebiótico de la investigación de Chu JR et al.⁸ la abundancia de *Bacteroides fragilis* tendió a disminuir, la cual es una conocida especie que puede inducir disminución de la inflamación intestinal mediante la producción de citocinas antiinflamatorias²⁷. En conjunto, todos estos datos sugieren que las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal estarían asociadas con las diferencias interindividuales en la respuesta a los prebióticos.

5. CONCLUSIÓN

En general, como era de esperar por la homogeneidad del diseño en los 4 estudios analizados, los resultados encontrados no difieren entre los distintos ensayos. En ninguno se muestra una asociación significativa entre el consumo de edulcorantes con cambios en el microbioma intestinal de humanos jóvenes adultos, no obstante es necesario realizar estudios más concretos que prioricen el análisis de la microbiota por encima de otros parámetros como la glucemia, en periodos algo más extensos de tiempo, un mayor tamaño muestral y una mayor homogeneidad en la diversidad microbiana inicial entre los grupos, que aporten más datos sobre esta hipótesis y puedan establecer relación causa efecto el consumo de edulcorantes alimentarios y la alteración de la microbiota intestinal.

6. BIBLIOGRAFÍA

(1)-<https://essential-nutrition-eu.myshopify.com/blogs/content/artificial-sweeteners>

(2)-Carocho M, Morales P, Ferreira ICFR. Sweeteners as food additives in the XXI century: a review of what is known, and what is to come. *Food Chem Toxicol.* 2017;107:302–317.

(3)-<https://www.efsa.europa.eu/es/topics/topic/sweeteners>

(4)-Manzur-Jattin F, Morales-Núñez M, Ordosgoitia-Morales J, Quiroz-Mendoza R, Ramos-Villegas Y, Corrales-Santander H. Impacto del uso de edulcorantes no calóricos en la salud cardiometabólica. *Revista colombiana de cardiología.* 2020; 27(2):103-8.

(5)-Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473:174–180.

(6)-Bueno-Hernández N, Vázquez-Frías R, Abreu y Abreu AT, Almeda-Valdés P, Barajas-Nava LA, Carmona-Sánchez RI et al. Revisión de la evidencia científica y opinión técnica sobre el consumo de edulcorantes no calóricos en enfermedades gastrointestinales. *Revista de gastroenterología de México.* 2019;84(4):492-510.

(7)-Thomson P, Santibañez R, Aguirre C, Galgani JE, Garrido D. Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. *British Journal of Nutrition.* 2019;122(8): 856-862.

(8)-Chu JR, Kang SY, Kim SE, Lee SJ, Lee YC, Sung MK. Prebiotic UG1601 mitigates constipation-related events in association with gut microbiota: A randomized placebo-controlled intervention study. *World J Gastroenterol.* 2019;25(40):6129-6144.

(9)-Ahmad SY, Friel J, Mackay D. The Effects of Non-Nutritive Artificial Sweeteners, Aspartame and Sucralose, on the Gut Microbiome in Healthy Adults: Secondary Outcomes of a Randomized Double-Blinded Crossover Clinical Trial. *Nutrients.* 2020;12(11):3408.

(10)-Serrano J, Smith KR, Crouch AL, Sharma V, Yi F, Vargova V, et al. High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice. *Microbiome.* 2021;9(1):11.

(11)-Santacruz A, Collado MC, Azcona C, Martí A, Martín-Matillas M, Campoy C, et al. Weight loss influences gut microbial composition in overweight adolescents. *Obesity.* 2009;17(10):1906-15.

(12)-Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444(7122):1022-3.

(13)-Pascal V, Pozuelo M, Borruel N, Casellas F, Campos D, Santiago A et al. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut.* 2017;66(5):813-822.

(14)-Galipeau HJ, Caminero A, Williams Turpin W, Bermudez-Brito M, Santiago A, Libertucci J. Novel Fecal Biomarkers That Precede Clinical Diagnosis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1532-1545.

(15)-Frankenfeld CL, Sikaroodi M, Lamb E, Shoemaker S, Gillevet PM. High-intensity sweetener consumption and gut microbiome content and predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States. *Ann Epidemiol.* 2015;25(10):736-42.e4.

(16)-Wood SG, John BA, Hawkins DR. The pharmacokinetics and metabolism of sucralose in the dog. *Food Chem Toxicol*. 2000;38 Suppl 2:S99-106.

(17)-Roberts A, Renwick AG, Sims J, Snodin DJ. Sucralose metabolism and pharmacokinetics in man. *Food Chem Toxicol*. 2000;38 Suppl 2:S31-41.

(18)-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.

(19)-Abou-Donia MB, El-Masry EM, Abdel-Rahman AA, McLendon RE, Schiffman SS. Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats. *J Toxicol Environ Health*. 2008;71(21):1415-29.

(20)-Wang QP, Browman D, Herzog H, Neely GG. Non-nutritive sweeteners possess a bacteriostatic effect and alter gut microbiota in mice. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e0199080.

(21)-Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. Gut Microbiome Response to Sucralose and Its Potential Role in Inducing Liver Inflammation in Mice. *Front Physiol*. 2017;8:487.

(22)-Uebanso T, Ohnishi A, Kitayama R, Yoshimoto A, Nakahashi M, Shimohata T, et al. Effects of Low-Dose Non-Caloric Sweetener Consumption on Gut Microbiota in Mice. *Nutrients*. 2017;9(6):560.

(23)-Zhu L, Liu W, Alkhoury R, Baker RD, Bard JE, Quigley EM, et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics*. 2014;46(18):679-86.

(24)-Zhao Y, Yu YB. Intestinal microbiota and chronic constipation. *Springerplus*. 2016;5(1):1130.

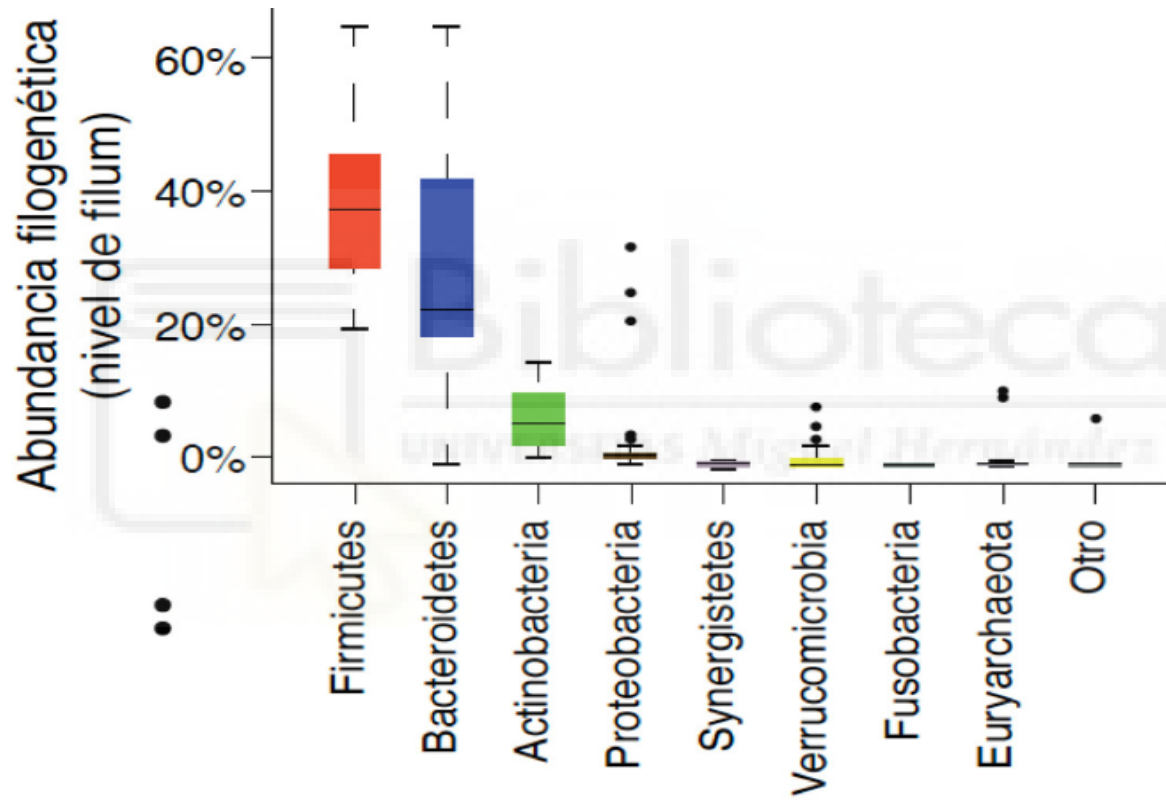
(25)-Grasa L, Abecia L, Forcén R, Castro M, de Jalón JA, Latorre E, et al. Antibiotic-Induced Depletion of Murine Microbiota Induces Mild Inflammation and Changes in Toll-Like Receptor Patterns and Intestinal Motility. *Microb Ecol*. 2015;70(3):835-48.

(26)-Kashyap PC, Marcobal A, Ursell LK, Larauche M, Duboc H, Earle KA, et al. Complex interactions among diet, gastrointestinal transit, and gut microbiota in humanized mice. *Gastroenterology* 2013;144(5):967-77.

(27)-Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(27):12204-9.

7.ANEXO

IMAGEN 1. Composición de la microbiota intestinal a nivel de filo.



(Datos obtenidos mediante secuenciación masiva de ADN extraído de muestras fecales de individuos españoles y daneses de la cohorte MetaHIT. Publicados en la referencia Arumugam et al. ⁵).

FIGURA 1. Diagrama de flujo

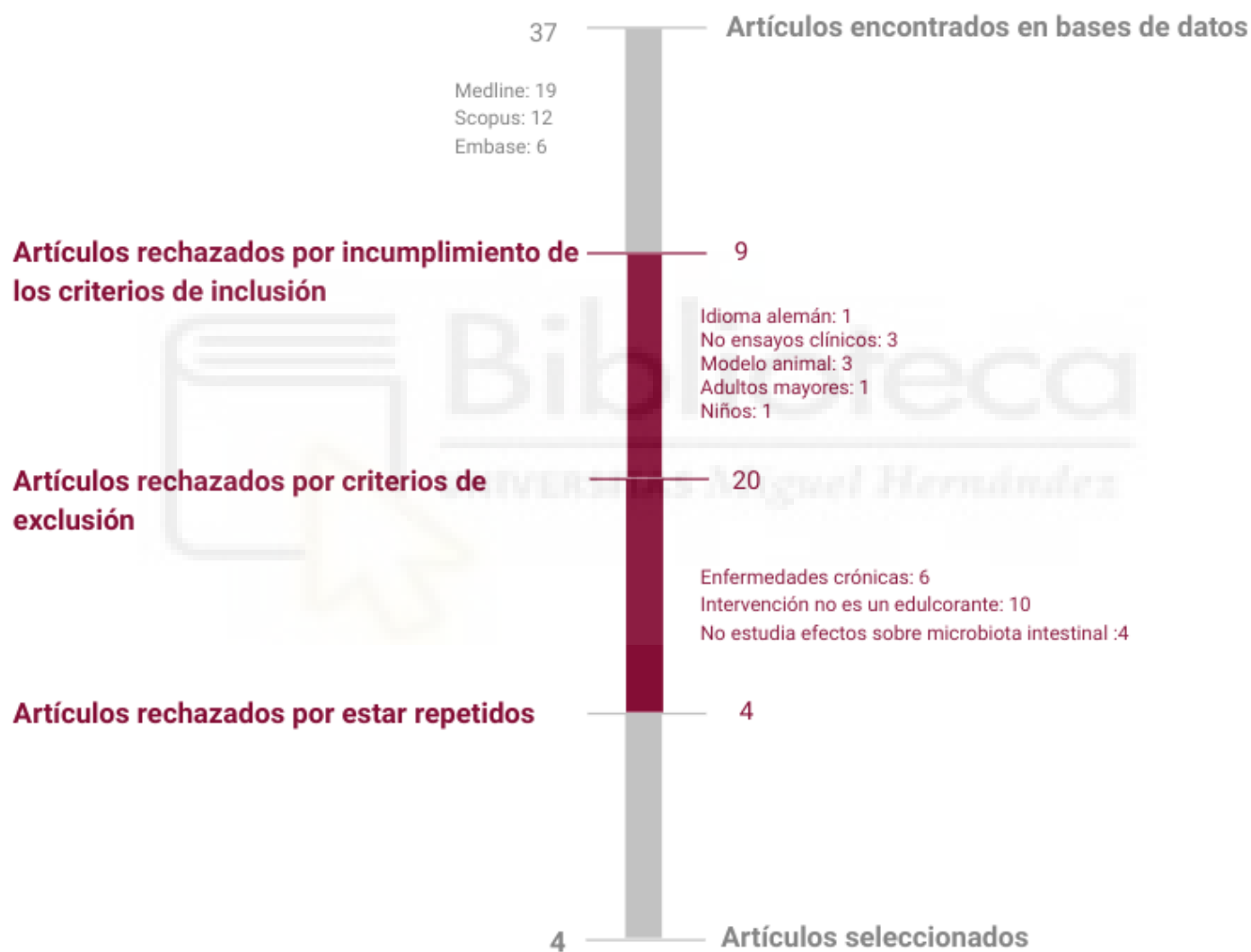


TABLA 1. Características de los estudios seleccionados.

| AUTORES; AÑO | POBLACIÓN | INTERVENCIÓN | MÉTODO DE ANÁLISIS |
|-----------------------------|--|--|--|
| Pamela Thomson, et al; 2019 | <p>N=30 (M:0 / H:30) GE: (16 H) 22.8 ± 3.0 años. GC: (14 H) 23.5 ± 2.9 años. IMC (media): GE: 23.8 ± 1.7 kg/m². GC: 25.7 ± 2.9 kg/m². Estado de Salud: óptimo. Colesterol: GE: 147 ± 22 mg/dl. GC: 173 ± 23 mg/dl.</p> | <p>3 veces al día durante 7 días. GE: 260 mg/d de sucralosa + 70 mg/d de carbonato de calcio. GC: 250 mg/d de carbonato de calcio.</p> | <p>Extracción: Quick-DNA Fecal/Soil Microbe Miniprep Kit. Amplificación: PCR región variable V3-V4 del gen 16S rRNA. Secuenciación: Illumina MiSeq. Análisis bioinformático: DADA2 v1.10 R package. SILVA database version 132.</p> |
| Chu JR, et al; 2019 | <p>N= 40 (M:30 / H:10) GE: (M:15 / H:5) GC:(M:15 / H:5) Edad (mediana): GE: 24 años. GC: 25 años. IMC (media): 21,85 kg/m². Variables clínicas (1 de las 3): <3 deposiciones/semana. >25% sensación de evacuación incompleta. > 25% del tiempo realiza esfuerzo al defecar.</p> | <p>Durante 4 semanas. GE: 13g/d del prebiótico (61.5 % inulina, 34.6% lactitol y 3.9% gel de aloe vera). GC: 13 g/d de maltodextrina en polvo.</p> | <p>Extracción: QIAamp® DNA Stool Mini Kit. Amplificación: región variable V3-V4 del gen 16S rRNA sin especificar método. Secuenciación: por ChunLab, Inc. (Seoul, South Korea).</p> |

N= número total de participantes; H= hombres; M= mujeres; IMC= índice de masa corporal; GE= grupo experimental; GC= grupo control.

| | | | |
|---------------------------|---|--|--|
| Ahmad SY, et al; 2020 | <p>N= 17 (M:11 / H:6) Edad (media): 24 ± 1.64 años. IMC (media): 22.9 ± 0.6 kg/m². ES: óptimo.</p> | <p>GE1: -0.425 g/d de aspartamo puro en polvo (2 semanas)+ lavado (3 semanas). -0.136 g/d de sucralosa pura en polvo (2 semanas). GE2: -0.136 g/d de sucralosa pura en polvo (2 semanas) + lavado (3 semanas). -0.425 g/d de aspartamo puro en polvo (2 semanas).</p> | <p>Extracción: DNA KF Kit. Amplificación: 16S rRNA; polymerase chain reaction (PCR), región V4. Secuenciación: Illumina MiSeq. Análisis bioinformático: Greengenes version 13_8. Mothur software package (v.1.39.5).</p> |
| Joan Serrano, et al; 2021 | <p>N=46 (M:32 / H:14) GE1: (M:9 / H:4) GE2: (M:10 / H:2) GE3: (M:5 / H:5) GC: (M:8 / H:3) Edad (media): GC: 24.91 ± 1.59 años. GE1: 28.91 ± 2.60 años. GE2: 32.92 ± 2.78 años. GE3: 28.80 ± 2.91 años. IMC (media): 22.26 ± 0.30 kg/m² ES: óptimo.</p> | <p>2 veces al día durante 2 semanas. GE1: 400 mg /d de sacarina de sodio. GE2: 670 mg/d de lactitol. GE3: 400 mg/d de sacarina de sodio + 670 mg/d de lactitol. GC: 1000 mg/d de relleno de pulpa.</p> | <p>Extracción: QiaAmp DNA stool kit (QIAGEN). Amplificación: regiones V3–V4 de 16S rRNA y HiFi HotStart DNA Polymerase. Secuenciación: Illumina MiSeq. Calidad: FastQC v0.11.5. “cutadapt” v2.6 Análisis bioinformático: Qiime 2 v2019.1.</p> |

TABLA 2. Calidad metodológica de los estudios seleccionados.

| AUTORES; AÑO | Estudio aleatorizado. | Es doble ciego. | Se describen las pérdidas y retiradas del estudio. | Es adecuado el método de aleatorización. | Es adecuado el método de doble ciego. |
|----------------------------|-----------------------|-----------------|--|--|---------------------------------------|
| Pamela Thomson et al; 2019 | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Chu JR et al; 2019 | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Ahmad SY et al; 2020 | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Joan Serrano et al; 2021 | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |

TABLA 3. Evidencias de la relación edulcorantes-microbiota.

| AUTORES; AÑO | DISEÑO / POBLACIÓN | NIVEL TAXONÓMICO | RESULTADOS |
|----------------------------|---|---------------------|--|
| Pamela Thomson et al; 2019 | <p>Ensayo clínico controlado, aleatorizado, paralelo a doble ciego.</p> <p>N=30 GE: (H:16) 22.8 ± 3.0 años. GC: (H:14) 23.5 ± 2.9 años.</p> | Filo. | <p>ABUNDANCIA [GE: 260 mg/d de S + 70 mg/d de CC, GC: 250 mg/d de CC]</p> <p>Firmicutes (p>0.05) : GC < GE Bacteroidetes (p>0.05): GC > GE</p> <p>DIVERSIDAD (D.Beta, distancias UniFrac ponderadas) (Antes vs Después; p>0.05) ↑ Bacteroides/Firmicutes GC vs GE</p> <p>CAMBIOS EN METABOLITOS No hay datos</p> |

S: sucralosa; CC:carbonato de calcio

| | | | | | | | | | |
|--|--|---|---|-----------------|---------------------|--|--|--|--|
| <p>Chu JR et al; 2019</p> | <p>Ensayo clínico controlado, aleatorizado, paralelo a doble ciego.</p> <p>N= 40 GE: (M:15 / H:5) Edad (mediana): 24 años.</p> <p>GC: (M:15 / H:5) Edad (mediana) :25 años.</p> | <p>Filo, clase, orden, familia, género y especie.</p> | <p>EFECTO PREBIÓTICO/FRECUENCIA DE EVACUACIÓN: [CD14: receptor a actividad microbiana] GER (n=6) : CD14 ↓ un 10% y ↑ freq. evacuación. GENR (n=6): CD14 ↑ un 10% y = freq. evacuación.</p> <p>ABUNDANCIA [GE: 13g/d prebiótico con 34.6% L; GC: 13 g/d de maltodextrina]:</p> <table border="0"> <tr> <td>GE vs GC</td> <td>GER vs GENR:</td> </tr> <tr> <td>Bifidobacterium adolescentis: GE<GC (p=0.040)</td> <td>familia Lachnospiraceae: GER<GENR (p=0.009)</td> </tr> <tr> <td>Roseburia hominis: GE> GC (p=0.045)</td> <td></td> </tr> </table> <p>DIVERSIDAD (Alfa y Beta, índice Shannon y Chao1;p>0.05) Intragrupal (Antes vs Después) GER vs GER GENR vs GENR</p> <p>Intergrupal (GER vs GENR) Antes vs Después</p> <p>CAMBIOS EN METABOLITOS AGCC; p>0.05.</p> | GE vs GC | GER vs GENR: | Bifidobacterium adolescentis: GE<GC (p=0.040) | familia Lachnospiraceae: GER<GENR (p=0.009) | Roseburia hominis: GE> GC (p=0.045) | |
| GE vs GC | GER vs GENR: | | | | | | | | |
| Bifidobacterium adolescentis: GE<GC (p=0.040) | familia Lachnospiraceae: GER<GENR (p=0.009) | | | | | | | | |
| Roseburia hominis: GE> GC (p=0.045) | | | | | | | | | |

GER= grupo experimental respondedores; GENR= grupo experimental no respondedores; AGCC: ácidos grasos de cadena corta

| | | | |
|-----------------------------|--|-----------------------|--|
| <p>Ahmad SY et al; 2020</p> | <p>Ensayo clínico controlado, aleatorizado, cruzado a doble ciego.</p> <p>N= 17 (M11/H6) 24 ± 1.64 años.</p> | <p>Filo y género.</p> | <p>ABUNDANCIA: Sucralosa [0,136 g/d]: (Antes > Después; p> 0.05) <i>Género:</i> Bifidobacterium, Collinsella, Coprococcus, Roseburia (Después > Antes; p> 0.05) <i>Género:</i> Alistipes, Bacteroides, Parabacteroides, Prevotella, Blautia, Faecalibacterium</p> <p>Aspartamo [0,425 g/d]: (Antes > Después; p> 0.05) <i>Género:</i> Bifidobacterium, Collinsella, Coprococcus, Prevotella (Después > Antes; p> 0.05) <i>Género:</i> Alistipes, Bacteroides, Parabacteroides, Blautia, Faecalibacterium, Roseburia</p> <p>DIVERSIDAD (D. Alfa, índice Shannon): Sucralosa: Antes 4.25 ± 0.79 > Después 4.18 ± 0.81; p>0.05. Aspartamo: Antes 4.08 ± 0.82 > Después 4.07 ± 0.65; p>0.05.</p> <p>DIVERSIDAD (D. Beta, Bray curtis y UniFrac no ponderado): Sucralosa y Aspartamo: Antes = Después; p>0.05.</p> <p>Orden de la intervención (Aspartamo/Sucralosa vs Sucralosa/Aspartamo) durante 2 semanas: Diversidad beta; p <0.02.</p> |
|-----------------------------|--|-----------------------|--|

| | | | |
|--------------------------|---|--|--|
| | | | <p>CAMBIOS EN METABOLITOS: Sucralosa y Aspartamo: AGCC; p>0.05.</p> |
| Joan Serrano et al; 2021 | <p>Ensayo clínico controlado, aleatorizado, paralelo a doble ciego.</p> <p>N=46 GE1: (M:9 / H:4) 28.91 ± 2.60 años. GE2: (M:10 / H:2) 32.92 ± 2.78 años. GE3: (M:5 / H:5) 28.80 ± 2.91 años. GC: (M:8 / H:3) 24.91 ± 1.59 años.</p> | Filo, clase, orden, familia, género y especie. | <p>ABUNDANCIA: [GE1: 400 mg /d SS, GE2: 670 mg/d de L., GE3: 400 mg/d de SS + 670 mg/d L, GC: 1000 mg/d de placebo]</p> <p>Firmicutes (\bar{X}) (p>0.05): GE1: (60.52% vs 61.38%) GE2: (61.17% vs 61.48%) GE3: (64.51% vs 63.57%) GC: (64.42% vs 64.57%)</p> <p>Bacteroidetes (\bar{X}) (p>0.05): GE1: (26.54% vs 25.22%) GE2: (26.37% vs 26.46%) GE3: (23.05% vs 23.48%) GC: (23.66% vs 23.79%)</p> <p>Actinobacterias (\bar{X}) (p>0.05): GE1: (5.23% vs 5.75%) GE2: (5.37% vs 5.54%) GE3: (4.32% vs 5.20%) GC: (5.13% vs 4.83%)</p> <p>Proteobacterias (\bar{X}) (p>0.05): GE1 (5.61% vs 4.90%) GE2: (4.83% vs 4.61%) GE3: (5.88% vs 5.55%) GC: (4.47% vs 4.52%)</p> <p>DIVERSIDAD (D. Alfa, índice Chao1, Shannon y Simpson): (Antes = Después; género; p> 0.05) GE1-3 y GC: Chao 1 (65-78) , Shannon (3.3-3.6) y Simpson (0.94-0.96).</p> <p>DIVERSIDAD (D. Beta, Bray curtis): (Antes = Después; p> 0.05) GE1-3 = GC: 0.4 a nivel de género.</p> <p>CAMBIOS EN METABOLITOS: AGCC: G1-3 < GC; p>0.05.</p> |

SS: sacarina de sodio; L: lactitol; AGCC: ácidos grasos de cadena corta