



Universidad de Chile

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas

Actividad de titulación Memoria de título

Actividad formativa equivalente a tesis (AFE)

**Panorama científico sobre edulcorantes naturales y artificiales, su relación
con enfermedades crónicas y sus usos como edulcorantes no calóricos.**

Estudiante: Margarita Inés Lagos Hartard

Correo electrónico: margarital.hartard@gmail.com

Lugar de Memoria de Título: Facultad de Ciencias Químicas Farmacéuticas

Profesor Patrocinante: Dr. Luis Puente Diaz

Fechas de inicio estudio: 04-04-2022

Diciembre, 2022

Índice

1.	INTRODUCCIÓN.....	7
1.1.	Edulcorantes: Definición.....	7
1.2.	Clasificación	7
1.2.1.	Sacarina	9
1.2.2.	Aspartamo	10
1.2.3.	Acesulfamo -K.....	10
1.2.4.	Sucralosa	11
1.2.5.	Neotamo	11
1.2.6.	Estevia	12
1.2.7.	Fruto del monje	12
1.2.8.	Tagatosa	13
1.3.	Beneficios y efectos adversos	14
1.4.	Ingesta Diaria Admisible (IDA).....	17
1.5.	Reglamento Sanitario de los Alimentos	19
1.6.	Mercado de Edulcorantes	20
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y APOORTE AL CONOCIMIENTO	21
3.	OBJETIVO GENERAL	21
3.1.	Objetivo específico.....	21
4.	METODOLOGÍA	21
4.1.	Criterio de inclusión	22
4.2.	Criterio de exclusión.....	22
4.3.	Fuentes de información	23
4.4.	Términos de búsqueda	23
4.5.	Revisión, recopilación y análisis de información.	23
4.6.	Análisis de la información.....	23
4.7.	Recopilación de datos.....	24
5.	PATENTES.....	24
6.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	26
6.1.	Tecnologías.....	26
6.2.	Edulcorantes artificiales	28
6.2.1.	Aspartamo	28
6.2.2.	Neotamo	29
6.2.3.	Sucralosa	29
6.2.4.	Sacarina	30
6.2.5.	Acesulfamo-k	30
6.2.6.	Tagatosa	31
6.3.	Edulcorantes naturales	32
6.3.1.	Estevia	33
6.3.2.	Miel	35
6.3.3.	Miel de maple.....	37
6.3.4.	Jarabe de dátiles.....	38
6.4.	Usos de edulcorantes en la industria alimentaria.....	39
6.5.	Consumo de edulcorantes y su relación con enfermedades crónicas y el cáncer	

6.6. Relación del consumo de edulcorantes artificiales con la ganancia de peso	47
7. TENDENCIAS FUTURAS	49
8. CONCLUSIÓN	49
9. ANEXOS	51
Anexo 1. Infografías Edulcorantes	51
Anexo 2. Edulcorantes de mesa con venta en el retail en Chile.....	53
Anexo 3. Nivel de dulzor e ingesta diaria admisible (IDA) para cada edulcorante.....	58
10. REFERENCIAS.....	59

Índice de Diagramas

Diagrama 1. Pasos para un análisis bibliométrico	22
Diagrama 2. Proceso de extracción de las hojas de estevia.....	35
Diagrama 3. Proceso de extracción de la miel.....	37
Diagrama 4. Proceso de extracción de la miel de maple	38
Diagrama 5. Proceso de extracción del jarabe de dátiles.....	39
Diagrama 6. Efectos de metabolización y salud de los edulcorantes	47

Índices de figuras

Figura 1. Nivel de dulzor de algunos edulcorantes medido en “x veces más dulce que la sacarosa”.	8
Figura 2. Línea de tiempo sobre el descubrimiento de edulcorantes.....	13
Figura 3. Línea de tiempo sobre aprobación de la FDA como edulcorantes de mesa.....	14
Figura 4. Número de publicaciones y citaciones de “Sweeteners” durante enero del 2000 a noviembre del 2022.....	24
Figura 5. Estructura química del aspartamo.....	29
Figura 6. Estructura química del Neotamo.....	29
Figura 7. Estructura química de la sucralosa	30
Figura 8. Estructura química de la sacarina.....	30
Figura 9. Estructura química del acesulfamo-k	31
Figura 10. A) Producción de tagatosa con concentración fija de galactosa a diferentes concentraciones de L-arabinosa isomerasa B) Producción de tagatosa a diferentes concentraciones de galactosa con concentración fija de L-arabinosa isomerasa.	32
Figura 11. Estructura química de la tagatosa.....	32
Figura 12. Estructura química del a) esteviósido y b) rebaudiósido	34
Figura 13. Usos en la industria alimentaria según edulcorante.	40
Figura 14. Nivel de dulzor e ingesta diaria admisible para cada edulcorante.....	48

Índices de tablas

Tabla 1. IDA según organizaciones estadounidenses (FDA), Europeas (EFSA) y el Reglamento Sanitario de los Alimentos (RSA).	18
Tabla 2. Límites de contenido de energía, sodio, azúcares totales y grasas saturadas en alimentos.....	19
Tabla 3. Edulcorantes encontrados en empresas retail.	20
Tabla 4. Diferentes tecnologías de extracción.	28
Tabla 5. Resumen de usos de edulcorantes.	41
Tabla 6. Edulcorantes de mesa con venta en el retail de Chile.	42
Tabla 7. Efectos adversos y su respectivo estudio sobre el consumo de edulcorantes.	44

RESUMEN

Durante la última década los edulcorantes alimentarios han tomado gran protagonismo en la industria debido a su bajo o nulo aporte calórico, sin embargo, se cuestiona su consumo por posibles efectos adversos como enfermedades cardiovasculares, diabetes o cáncer, como a su vez se cuestiona su efecto en la pérdida de peso y su gran participación en las dietas hipocalóricas.

En el presente documento se realiza una revisión bibliográfica de artículos, papers y libros científicos publicados entre los años 2000 a 2022 bajo el término principalmente de “Sweeteners” o sus efectos excluyendo aquellos que se encuentran fuera del rango de tiempo establecido como también los que no pertenecen a una página reconocida científicamente.

La investigación realizada demuestra que los edulcorantes reconocidos como GRAS por la FDA no presentan efectos adversos toxicológicos, genotóxicos o alguna relación con el cáncer. Estudios demuestran efectos como cáncer de vejiga, lipogénesis, entre otros en ratas, sin embargo, estos resultados no son reflejados en el consumo humano por la diferencia de metabolismo.

En cuanto a su relación con la ganancia o pérdida de peso, los estudios muestran que los edulcorantes artificiales o naturales no tienen un efecto directo en la absorción de calorías, sin embargo, el poder saciador que presenta cada edulcorante tiene un efecto indirecto sobre la frecuencia de alimentación del consumidor, dando como efecto secundario el aumento o la reducción peso corporal.

Finalmente, los edulcorantes naturales han tomado gran fuerza dado sus efectos positivos, falta de resultados con efectos adversos, nulo aporte calórico, metabolización y nivel de dulzor similar a los edulcorantes artificiales más comunes, ayudando con la evaluación sensorial de los consumidores.

Palabras claves

Edulcorantes, nivel de dulzor, ingesta diaria admisible (IDA), ganancia o pérdida de peso, efectos adversos.

Summary

During the last decade, food sweeteners have taken a major role in the industry due to their low or no caloric intake, but their consumption is questioned due to possible adverse effects such as cardiovascular disease, diabetes or cancer also, and their effect on weight loss and their large participation in low-calorie diets are questioned as well.

The present work carries out a bibliographic review of articles, papers and scientific books published between 2000 and 2022 under the main term "Sweeteners" or their effects, excluding those that are outside the established time range as well as those that do not belong to a scientifically recognized website.

Research shows that sweeteners recognized as GRAS by the FDA have no toxicological, genotoxic, or cancer adverse effects. Studies show effects such as bladder cancer, lipogenesis, among others in rats, however, these results are not reflected in human consumption due to the difference in metabolism.

As for its relationship with weight gain or loss, studies show that artificial or natural sweeteners do not have a direct effect on the absorption of calories, however, the satiating power presented by each sweetener has an indirect effect on the frequency of feeding of the consumer, giving as a side effect the increase or reduction body weight.

Finally, natural sweeteners have gained great strength given their positive effects, lack of results with adverse effects, zero caloric intake, metabolization and level of sweetness similar to the most common artificial sweeteners, helping with the sensory evaluation of consumers.

Keywords

Sweeteners, sweetness level, acceptable daily intake (ADI), weight gain or loss, adverse effects.

1. Introducción

1.1. Edulcorantes: Definición

Es conocido que el producto utilizado a lo largo de la historia para dar dulzor a los alimentos ha sido el azúcar, sin embargo, la necesidad de buscar una alternativa nace a raíz de su relación con las enfermedades crónicas producidas por el sobreconsumo como la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares (Bayram & Ozturkcan, 2022), el aumento en las tasas de obesidad el cual ha sido considerable en todo el mundo en las últimas décadas (Akaliyski, Minkov, Li, Bond, & Gehrig, 2022), la escasez importante que se generó durante la segunda guerra mundial y el cambio de visión sobre la mujer y su relación en la estética con la delgadez, conlleva a buscar remplazos no calóricos o sustitutos artificiales como lo son los edulcorantes (Durán Agüero, Cordon A., & Rodríguez N., 2013).

Los edulcorantes son utilizados tanto en la industria alimentaria como farmacéutica. Estos pueden ser estudiados desde un punto de vista químico, bioquímico, electro físico, psicofísico y psicológico. Se realizará un estudio a detalle sobre las estructuras químicas que pueden incluir sacáridos, glucósidos de diterpeno, polioles, aminoácidos, dipéptidos y otros no azúcares. También se le puede dar un enfoque bioquímico para comprender receptores y un enfoque electrofisiológico y conductual dado que existen múltiples receptores de edulcorantes. Se complementará con estudios psicofísicos en humanos para comprender datos bioquímicos y neurofisiológicos que finalmente incluye los mecanismos básicos del sabor dulce (Schiffman & Gatlin, 1993).

1.2. Clasificación

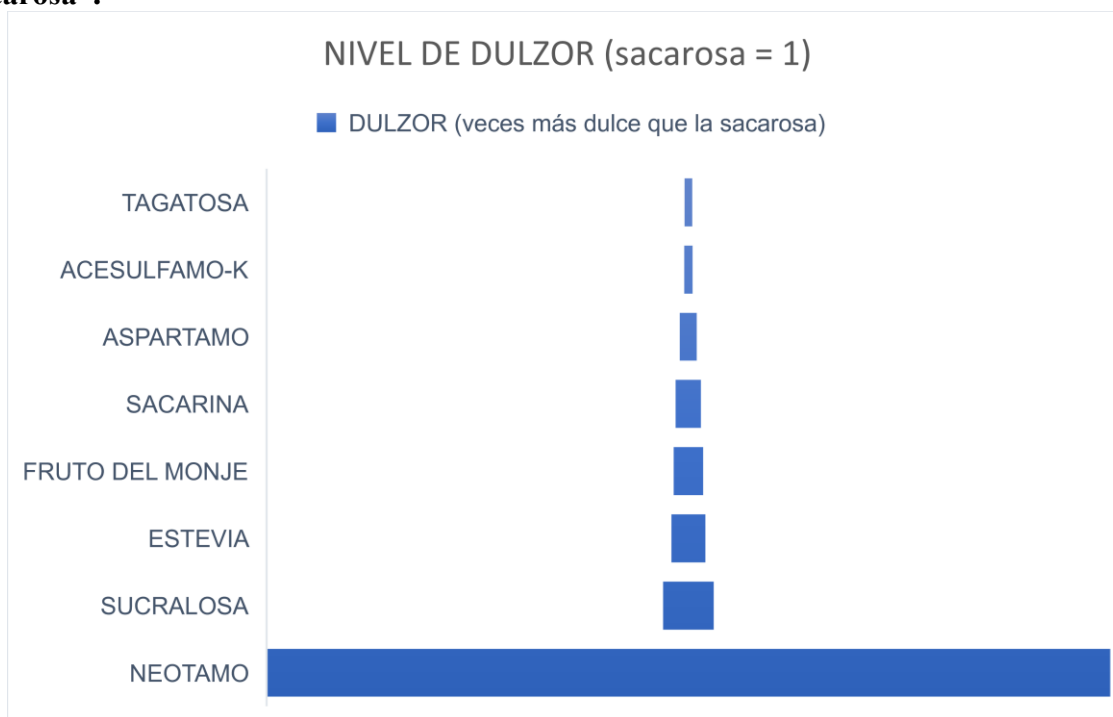
Los edulcorantes se clasifican en dos grandes grupos, los edulcorantes naturales, también descritos como nutritivos y los edulcorantes artificiales, descritos como no nutritivos (Durán Agüero et al., 2013). Sin embargo, esta clasificación solo se utiliza con fines comparativos, ya que tanto los edulcorantes artificiales como los naturales se obtienen por procesos biotecnológicos para una escala industrial (Grilo, M. F., Smith Taillie, L., & Zancheta Ricardo, C., 2021).

Los edulcorantes naturales se componen de monosacáridos polioles, disacáridos polioles y en

su mayoría son equivalentes a la sacarosa en dulzura (Whitehouse, Boullata, & McCauley, 2008). El edulcorante natural con mayor historia es la estevia debido al uso que le daban los nativos antiguamente (Durán Agüero et al., 2013).

Por otro lado, algunos de los edulcorantes artificiales más mencionados son la sacarina, ciclamato de sodio, aspartamo y sucralosa (Durán Agüero et al., 2013) los cuales incluyen diferentes clases químicas que deben interactuar con los receptores del gusto, superando el dulzor de la sacarosa en un factor de 30 a 13.000 veces dependiendo del edulcorante como se muestra en la siguiente figura (Whitehouse et al., 2008).

Figura 1. Nivel de dulzor de algunos edulcorantes medido en “x veces más dulce que la sacarosa”.



Fuente: Elaboración propia con información de Webb, 2002 y Durán Agüero et al., 2013

La imagen anterior destaca el nivel de dulzor del neotamo en comparación con los otros edulcorantes. Este es un factor que se debe considerar al momento de incluir en la industria alimentaria ya sea en refrescos, lácteos y otros, siempre bajo las normas que rigen los alimentos (Webb, 2002).

Los receptores del sabor dulce en humanos corresponden a receptores acoplados a proteínas G de clase C, las cuales son heterodímeros que comprenden las subunidades. Cada una de estas subunidades está compuesta por un dominio transmembrana y un dominio extracelular. Este dominio extracelular incluye dos lóbulos del dominio venus atrapamoscas, que se considera el sitio de unión dominante ya que este se puede unir a variadas sustancias dulces (Miao et al., 2022).

La Administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos (FDA) es la encargada de la regulación de los aditivos alimentarios, limitando un aditivo alimentario a productos preparados o edulcorantes de mesa. El fabricante tiene la responsabilidad de mostrar datos sobre la seguridad de su sustancia con respecto al consumo. Para los casos donde el compuesto ya estaba en la lista de “sustancias consideradas como seguras” (GRAS), es la FDA la que tiene la responsabilidad de demostrar que la sustancia no es segura (Whitehouse et al., 2008).

Al momento en que la FDA evalúa un componente, se centra en estudios sobre toxicidad crónica como fertilidad, reproducción, desarrollo fetal, carcinogenicidad, en los efectos agudos sobre el sistema nervioso, el sistema cardiovascular y la función de otros órganos (Whitehouse et al., 2008).

A continuación, se presenta un breve extracto de los edulcorantes artificiales más comunes y su historia en la industria alimentaria.

1.2.1. Sacarina

La sacarina fue el primer edulcorante en ser descubierto por casualidad en 1879 por Constantine Fahlberg durante una investigación donde notó un sabor dulce. Este edulcorante ha estado en uso desde 1900 y obtuvo la aprobación de la FDA en 1970 (Whitehouse et al., 2008).

Sus principales características es que no tiene calorías y es 300 veces más dulce que la sacarosa. Su uso puede ser en refrescos, mermeladas, frutas enlatadas, dulces, entre otros productos alimenticios, así como también es utilizado en la industria farmacéutica como en cosméticos, pasta de dientes, enjuague bucal, entre otros (Journal, 2004).

La sacarina corresponde a una sulfonamida con amoníaco, la cual se puede oxidar a ácido

benzoico. Dada su química, después de la ingesta, la sacarina no es absorbida ni metabolizada, por lo que se excreta sin cambios a través de los riñones (Tong, Zhai, Wang, Li, & An, 2019).

1.2.2. Aspartamo

Fue descubierto en 1965 mientras el químico G.D. Searle estudiaba un nuevo medicamento contra las úlceras. Este edulcorante fue aprobado por la FDA en 1981 para ser comercializado como edulcorante de mesa y en 1996 como edulcorante de uso general en alimentos y bebidas (Whitehouse et al., 2008).

Actualmente el Aspartamo se puede encontrar en muchos alimentos preparados dado que es 200 veces más dulce que la sacarosa, algunos como bebidas, goma de mascar, dulces, helados, medicamentos o vitaminas (Guy, 2014a).

La química de este edulcorante corresponde a un éster metílico de L-aspartil-L-fenilalanina, por lo que la FDA exige la leyenda de advertencia que compone fenilalanina por las personas que padecen de un trastorno genético llamado fenilcetonuria, donde carecen de la enzima responsable de la digestión de este compuesto, por lo que se acumula en el cuerpo pudiendo alterar la función del cerebro humano (Whitehouse et al., 2008). Cuando se metaboliza el Aspartamo, se hidrolizan sus componentes en ácido aspártico, fenilalanina y metanol, siendo absorbidos por la sangre y metabolizados, es por esto que se plantea la hipótesis que no se acumulan en el cuerpo (Vasconcelos, Orsolin, Silva-Oliveira, Nepomuceno, & Spanó, 2017).

1.2.3. Acesulfamo -K

El acesulfamo-k fue descubierto en 1967 por el químico Karl Clauss mientras trabajaba en su laboratorio. Posterior a este evento, fue aprobado en 1988 en EEUU para un uso exclusivo como edulcorante de mesa, 10 años después la FDA aprobó su uso en bebidas, finalmente en el año 2003 fue aprobado para uso general de alimentos (Yalamanchi, Srinath, & Dobs, 2015).

Su principal uso es disminuir el gusto amargo del aspartamo, ya que es 100 veces más dulce que la sacarosa y no tiene calorías. Comúnmente se puede encontrar en productos horneados, postres congelados, dulces, pastillas para la tos y mentas para el aliento (Whitehouse et al., 2008).

1.2.4. Sucralosa

La sucralosa fue descubierta por Tate y Lyle en 1976, en una empresa azucarera británica que buscaba formas de utilizar la sacarosa como producto químico intermedio. Este edulcorante fue aprobado por la FDA en 1998 para su uso en 15 categorías de alimentos incluido el edulcorante de mesa bajo la marca Splenda, un año después se amplía su uso como edulcorante de uso general (Whitehouse et al., 2008).

La sucralosa es una molécula de sacarosa donde los tres grupos hidroxilos han sido reemplazados por átomos de cloro, y a pesar que proviene de azúcar de mesa, no aporta calorías puesto que no se digiere en el cuerpo por lo que se elimina sin cambios (Lea, Chappell, & Wikoff, 2021).

Este edulcorante es 600 veces más dulce que la sacarosa y no contiene calorías, encontrándose en bebidas, postres, jugos de frutas, gelatinas, entre otros (Whitehouse et al., 2008).

1.2.5. Neotamo

El neotamo fue fabricado por los científicos franceses Claude Nofre y Jean-Marie Tinti en 1992 el cual presenta un grado de dulzura aproximado de 10.000 (7000 - 13000) veces mayor que la sacarosa (Adam et al., 2021).

El neotamo fue aprobado por la FDA como edulcorante general en 2002, donde a pesar de su relación con la fenilalanina, no presenta sabor amargo (Castro-Muñoz et al., 2022). Su uso esta permitido de manera segura como edulcorante y potenciador del sabor en alimentos en general excepto en carnes y aves en dosis establecidas por las buenas prácticas de manufactura (BPM) (Webb, 2002).

Su estructura química corresponde a un metil éster de fórmula molecular (N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L -a-aspartil]-L - fenilalanina 1-metil éster), donde estudios informan que no hay cambios en el consumo de neotamo con la eficiencia de conversión de alimentos, esto quiere decir que el consumo de neotamo no altera la digestión, el metabolismo o la asimilación de nutrientes cuando este es incluido en la dieta (Mayhew, Comer, & Stargel, 2003). Hallazgos informan que la absorción de este edulcorante ocurre casi por completo en el intestino delgado,

donde ocurre una mayor absorción posterior a un ayuno nocturno, en comparación con la absorción cuando este es incluido en la dieta (Webb, 2002).

1.2.6. Estevia

Primero fue aprobado por la FAO y la OMS en 2004, para luego en 2008 la FDA reconociera la Estevia como GRAS a los glucósidos de esteviol purificados (Castro-Muñoz et al., 2022).

El nivel de dulzor de las especies de Estevia está determinado por las condiciones climáticas, ambientales y de crecimiento, donde puede variar entre un 4 a 20% del peso seco de las hojas de Estevia, donde los glucósidos de esteviol presentan en promedio 400 (300 a 500) veces más dulzor que la sacarosa (Younes et al., 2020).

1.2.7. Fruto del monje

La *Siraitia grosvenorii* es una vid perenne que es conocida como fruto del monje o luohan guo, esta vid pertenece a la familia cucurbitaceae la cual es originaria del sur de China, en la provincia Guangxi, siendo China el mayor productor del monómero de *siraitia grosvenorii*, mogroside V con un 80% a nivel mundial (Partap et al., 2022).

Esta fruta ha sido utilizada por la medicina tradicional china debido a sus propiedades antioxidantes para aliviar la tos (Liu et al., 2022), sin embargo, el 1 marzo de 2016 fue aprobado por la FDA como GRAS en su forma de ingrediente edulcorante y saborizante en alimentos convencionales y en alimentos para bebés y niños pequeños (Center for Food Safety and Applied Nutrition, 2018). Análisis de metabolitos revelan la presencia de fenoles, flavonoides, triterpenoides, aminoácidos, entre otros (Partap et al., 2022).

La pulpa de la fruta trae un alto grado de dulzura gracias a la presencia de glucósidos triterpénicos cucurbitanos. Estudios muestran la identificación hasta el momento de 7 componentes de monómeros en *S. grosvenorii*, donde mogroside V y siamenoside II poseen la máxima dulzura (Partap et al., 2022).

En particular, el mogroside V posee características como un alto potencial antioxidante, cero calorías y es 350 veces más dulce que la sacarosa. Debido a esto y a sus propiedades medicinales

como la prevención de la insolación, la hepatoprotección, eliminación de flemas, alivio de la tos y alivio del estreñimiento, este monómero es utilizado en complementos alimenticios como Echigena plus y teoside 10, los cuales se comercializan como superalimentos (Partap et al., 2022).

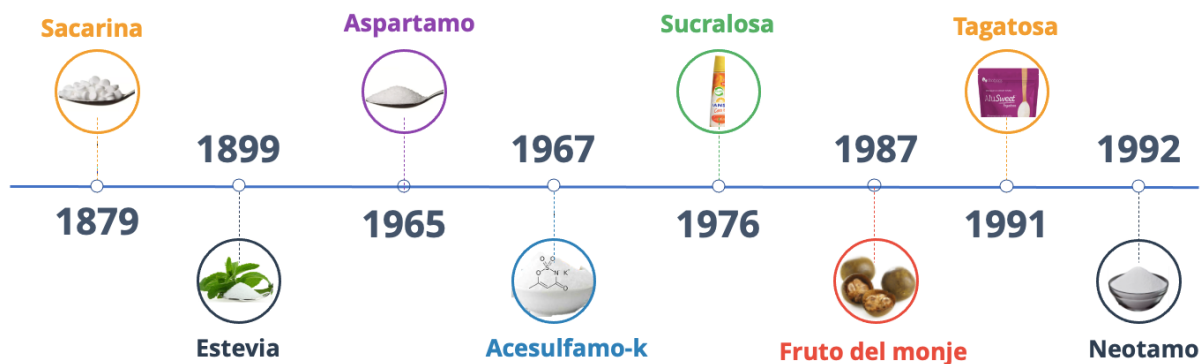
1.2.8. Tagatosa

La tagatosa es un monosacárido reconocido como edulcorante potencial bajo en calorías desde la década de 1900 (Milasing, Khuwijitjaru, & Adachi, 2023), sin embargo, el proceso de manufactura de la tagatosa fue patentado el 25 de marzo de 1991, el cual consta del proceso de conversión de la galactosa al isómero de tagatosa, incluyendo la transformación de tagatosa desde lactosa, por los inventores James R. Beadle, James P. Saunders, Thomas J. Wajda (Beadle, Saunders, & Wajda, 1991).

Este azúcar es una hexosa que se encuentra naturalmente en el árbol tropical *Sterculia setigera* (Baptista et al., 2021), el cual proporciona un bajo valor calórico de 1,5 a 2,4 kcal/g con un 92% de dulzura de sacarosa (Milasing et al., 2023).

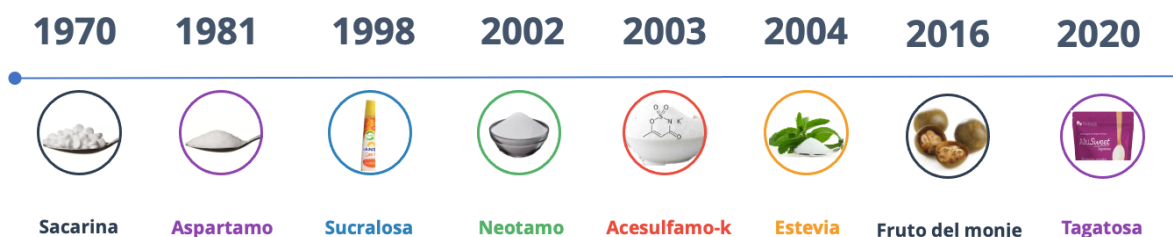
Estudios relacionados con la evaluación sensorial, no presentan resultados negativos en cuanto a características sensoriales deseables y la aceptabilidad de los productos. En cuanto a sus actividades anticariogénicas, antioxidantes, citoprotectoras, entre otras, son clasificadas como GRAS para el área farmacéutica (Baptista et al., 2021).

Figura 2. Línea de tiempo sobre el descubrimiento de edulcorantes.



Fuente: Elaboración propia

Figura 3. Línea de tiempo sobre aprobación de la FDA como edulcorantes de mesa.



Fuente: Elaboración propia

1.3. Beneficios y efectos adversos

Los edulcorantes han sido investigados por más de 60 años, revisando la seguridad de consumo, productos en desarrollo y evaluaciones periódicas que deben incluir una evaluación de genotoxicidad que consta de un enfoque escalonado, partiendo de ensayos in vitro e in vivo, mutagenicidad, clastogenicidad y en algunos casos, un daño al ADN (Lea et al., 2021).

Dentro de los estudios de los edulcorantes, está la revisión en la seguridad de consumo, la cual es aprobada por organismos autorizados como la FDA (Administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos) y la EFSA (Autoridad Europea de seguridad Alimentaria). Esta última entidad, inició evaluaciones de seguridad, donde incluyen los productos aprobados incluso antes del 2009, donde esta revisión periódica se realizó en el 2019 para reajustar valores del IDA (ingesta diaria admisible) y efectos adversos (Lea et al., 2021).

Uno de los principales beneficios que siempre se habla de un edulcorante artificial es su uso para brindar dulzura sin aportar calorías, lo que conlleva a aumentar la palatabilidad en los alimentos (Whitehouse et al., 2008).

Algunos de los usos de edulcorantes se relaciona con el bajo aporte calórico y generar el mismo nivel de dulzor de la azúcar (Durán Agüero et al., 2013). Tanto en alimentos en polvo y bebidas, estos edulcorantes son utilizados para reemplazar las azúcares añadidas y de esta manera reducir el contenido de calorías (Grilo, M. F., Smith Taillie, L., & Zancheta Ricardo, C., 2021). Los edulcorantes han sido utilizados hace más de un siglo como sustitutos del azúcar en postres, bebidas sin azúcar, bebidas alcohólicas, cereales y yogur, llegando cada vez más a consumidores que padecen intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (Durán Agüero et al., 2013).

En otro aspecto, los edulcorantes se han relacionado con la ganancia o pérdida de peso, sin embargo, estudios demuestran que el consumo de **sacarosa** provoca un aumento de la glucosa plasmática y un vaciamiento gástrico más lento al compararlo con la **sucralosa** (Durán Agüero et al., 2013).

Una comparación importante entre la sucralosa y los edulcorantes es que estos últimos no presentan poder saciador, incluso existen hipótesis que aumentan la sensación de hambre y sobre estimulan los receptores del gusto creando una adicción al dulce. Por el contrario el consumo de estevia ha demostrado dar una sensación de saciedad, reducir los niveles de glucosa plasmática por lo que podría ayudar en la regulación de la glucosa (Durán Agüero et al., 2013).

La sacarina, el aspartamo, la sucralosa, el acesulfamo-k y otros edulcorantes conocidos, han sido evaluados por organismos autorizados en cuanto a su potencial genotóxico, donde los resultados respaldan su falta de genotoxicidad acompañado de la falta de carcinogenicidad en los bioensayos crónicos en roedores (Lea et al., 2021).

Hoy en día, es un problema que existan pocas publicaciones para todo público sobre la seguridad de consumir estos alimentos, las cantidades correctas y sus efectos a corto y largo plazo (Whitehouse et al., 2008).

Recientes estudios declaran que el consumo de edulcorantes no calóricos deben tener advertencias ya que el consumo de estos puede estar asociado con diabetes mellitus tipo 2, obesidad, enfermedades cardiovasculares, condiciones psíquicas, dolores de cabeza, neuritis vestibular, pérdida de audición, estrés oxidativo, e incluso cáncer (Shahriar et al., 2020).

El tracto gastrointestinal consta de una microbiota densa y diversa, el cual cumple un rol muy importante en la fisiología humana. Su variación entre individuos depende del genotipo y factores ambientales como el estilo de vida y la dieta la cual influye en las vías metabólicas de los microbios intestinales (Shahriar et al., 2020).

La composición del microbioma intestinal puede verse alterada por los edulcorantes artificiales que pueden provocar anomalías fisiológicas en el ser humano. Estudios recientes informan que los edulcorantes artificiales no calóricos pueden inducir intolerancia a la glucosa y aumento de

peso cuando alteran la composición de la microbiota intestinal (Shahriar et al., 2020).

Por mucho tiempo se creía que los edulcorantes artificiales eran inofensivos, debido a su falta de interacción dentro del tracto gastrointestinal (Shahriar et al., 2020). Muchos estudios hablan sobre la intolerancia a la glucosa que induce el consumo de edulcorante artificiales, pero también se han publicado estudios del efecto de la estevia sobre esta intolerancia (Becker et al., 2020).

La estevia es conocida por poblaciones indígenas sudamericanas por siglos por sus propiedades antibacterianas y antifúngicas. Estudios han demostrado que los glucósidos de estevia pueden ayudar al control glucémico mejorando la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina (Becker et al., 2020).

El tracto gastrointestinal cumple un rol importante al transmitir la ingesta de nutrientes al cerebro por el eje intestino – cerebro. Los nutrientes pueden actuar solos o desencadenar los péptidos intestinales por células enteroendocrinas, mientras que el metabolismo de la estevia depende completamente de la microbiota intestinal del huésped ya que las enzimas que este posee, no son capaces de degradar los glucósidos de estevia a estevioletos para ser absorbidos, a diferencia de las enzimas microbianas, las cuales si presentan esta capacidad (Becker et al., 2020).

Estudios demuestran que la estevia puede actuar como ligando de los receptores de la insulina en el tracto intestinal, lo que produce un aumento de la absorción de glucosa, mayor poder saciador y probable pérdida de peso. Todos estos efectos sugieren que la estevia ayuda al control de la obesidad y el síndrome metabólico asociado, siendo la estevia un edulcorante mucho más seguro que la sacarina (Becker et al., 2020).

Estudios han demostrado que la estevia no es capaz de rescatar la intolerancia a la glucosa inducida por una dieta alta en grasas o alterar la ingesta calórica, el aumento de peso o el consumo de líquido en ratones. El mismo estudio muestra que existen diferencia en la microbiota por el consumo de una dieta baja en grasas versus una dieta alta en grasas, pero no es atribuible al consumo de edulcorante artificiales (Becker et al., 2020).

El universo de edulcorantes artificiales debe continuar en estudio, dado que los modelos en

roedores y humanos muestran diferencias en sus resultados, donde estudios muestran que el consumo de sacarina provoca un aumento de peso, mientras que otros informan que ayuda con la pérdida de peso. Esta diferencia de resultados se atribuye a la diferencia en metodologías y cría de animales, cambiando la composición y función del microbioma, entregando resultados variados sobre la tolerancia a la glucosa (Becker et al., 2020).

1.4. Ingesta Diaria Admisible (IDA)

La ingesta diaria admisible (IDA) se calcula de acuerdo con las investigaciones de seguridad actuales, y se define como una ingesta a la que los individuos de una población pueden estar expuestos diariamente durante su vida sin un riesgo para la salud. Para obtener estos valores se basa en estudios en animales con el “nivel sin efecto adverso observado” con una exposición diaria al componente (Whitehouse et al., 2008).

Estudios que se desarrollen posteriormente pueden modificar esta dosis reduciendo o aumentando, como también con buenos argumentos científicos pueden hacer un retiro de mercado de un producto, por ejemplo, el ciclamato en 1970 debido a sus resultados en varios estudios como un potencial cancerígeno (Whitehouse et al., 2008).

El IDA para edulcorantes varía para cada uno de estos, por ejemplo, el IDA para el acesulfamo es 15 mg/kg, 40 mg/kg para el aspartamo, 5 mg/kg para sacarina, 15 mg/kg para sucralosa y 4 mg/kg para estevia, en este caso expresado como esteviol (Durán Agüero et al., 2013). Por ejemplo, si la IDA del aspartamo es de 50 mg/kg, se asimila a que una persona de unos 70 kg aproximadamente consuma casi 20 latas de 350 ml de refresco endulzado con aspartamo todos los días durante toda su vida, esto considerando los “big size” de las comidas rápidas en EEUU, el cual no es un valor difícil de alcanzar, dado que el aspartamo se ingiere en otras comidas durante el día (Whitehouse et al., 2008). Estos valores varían según la organización de salud que los rige, por lo que se pueden observar diferencias o similitudes en el IDA según la FDA y el EFSA como se muestra en la siguiente imagen.

Tabla 1. IDA según organizaciones estadounidenses (FDA), Europeas (EFSA) y el Reglamento Sanitario de los Alimentos (RSA).

Edulcorantes	FDA	EFSA	RSA
Acesulfamo-k	15 mg/kg	9 mg/kg	15 mg/kg
Aspartamo	40 mg/kg	40 mg/kg	40 mg/kg
Sacarina	5 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg
Sucralosa	15 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg
Estevia	4 mg/kg	4 mg/kg	4 mg/kg
Neotamo	0,1 mg/kg	0,2 mg/kg	2 mg/kg
Fruto del monje	“No especificada” ¹	“No especificada”	“No especificada”
Tagatosa	“No especificada” ²	7,5 mg/kg	“No especificada”

¹(María & Lara, 2018) // ²(Vicuña H, Vega S, Priken F, Novik A, & Samba V, 2019)

Como se puede observar en la tabla 1, solo el acesulfamo-k, el neotamo y la tagatosa presentan diferencias en sus concentraciones máximas de consumo diarias permitidas en las diferentes organizaciones, esto se debe a estudios realizados en sus respectivos países donde se informan resultados significativos que implican aumentar o reducir el IDA permitido según corresponda. También el valor fijado para cada edulcorante considera la dieta de la población y los alimentos con mayor frecuencia de consumo, enfocado al acceso al edulcorante según productos que los contengan (Whitehouse et al., 2008).

En un principio la FDA determinó un IDA para la D-tagatosa debido a estudios que inducían la deposición de glucógeno e hipertrofia en el hígado, lo que aumentaba las concentraciones de ácido úrico en plasma. Sin embargo, en 2004 se declara un IDA “no especificada” para D-tagatosa tras la publicación de nuevos estudios que informan su baja o casi nula toxicidad incluso a niveles de consumo que no se alcanzan en la dieta diaria, sin embargo, se está a la espera de nuevos antecedentes (Vicuña H et al., 2019).

Este edulcorante ha comenzado a utilizarse masivamente en la industria alimentaria chilena, especialmente en panadería y pastelería debido a su resistencia a elevadas temperaturas,

pudiendo reemplazar el uso de sacarosa, disminuyendo el aporte calórico de las preparaciones (Vicuña H et al., 2019).

En cuanto al fruto del monje, este edulcorante tampoco presenta un IDA específico ya que no es utilizado masivamente en la industria alimentaria, por lo que los estudios que se han presentado hasta el momento a dosis de consumo altas no muestran un potencial genotóxico o cancerígeno (María & Lara, 2018).

1.5. Reglamento Sanitario de los Alimentos

En el Título III, párrafo II “Del uso de los aditivos”, en el artículo 146 se definen los edulcorantes que pueden ser utilizados para sus respectivas categorías, con el apoyo del artículo 120 del mismo reglamento para los descriptores de libre, bajo o reducidos en azúcar, calorías y grasas (Minsal, 2018).

Tabla 2. Límites de contenido de energía, sodio, azúcares totales y grasas saturadas en alimentos.

Límites según tipo de producto	Energía [kcal]	Sodio [mg]	Azúcares totales [g]	Grasas saturadas [g]
Alimentos sólidos [1/100g]	275	400	10	4
Alimentos líquidos [1/100ml]	70	100	5	3

Fuente: (Minsal, 2018)

La aplicación de la ley de los sellos negros descrita en el párrafo anterior aumentó el interés de la industria alimentaria por el uso de edulcorantes, donde estos reemplazan el azúcar añadida por edulcorantes artificiales que no aportan calorías, reduciendo un sello en su productos, sin bajar el nivel de dulzor (Whitehouse et al., 2008).

También el artículo 146 describe los IDA para los edulcorantes no nutritivos como el acesulfamo potásico, aspartamo, sucralosa, neotamo, entre otros (Minsal, 2018).

En cuanto a la rotulación de los productos que contengan edulcorantes, estos deberán ser destacado su agregado como aditivo y la cantidad de edulcorante por porción de consumo

habitual. Como caso especial, el uso de aspartamo en el producto, se deberá incluir la leyenda en forma destacada y negrita “*Fenilcetonúricos; contiene fenilalanina*” (Minsal, 2018).

Para los edulcorantes de mesa, en cualquier formato, ya sea granulado, tabletas o líquido, deberán cumplir con la rotulación general y nutricional descrita en el artículo 107 del presente reglamento, incluyendo la concentración por porción de consumo habitual y por cada 100g o 100ml con su IDA correspondientes (Minsal, 2018).

1.6. Mercado de Edulcorantes

El mercado nacional presenta diferentes formatos de edulcorantes de mesa, desde la azúcar blanca granulada hasta el endulzante líquido de Stevia el cual es el más encontrado en el retail.

Tabla 3. Edulcorantes encontrados en empresas retail.

Nombre Comercial	Componente descrito en ingredientes	Formato	Precio
Azúcar blanca granulada	Azúcar blanca granulada	1000 g	\$1.149
Azúcar rubia	Azúcar rubia	500 g	\$1.060
Endulzante líquido Stevia	Extracto estevia rebaudiana, Sucralosa y Fructosa	270 ml	\$2.490
Endulzante líquido Sucralosa	Sucralosa	350 ml	\$4.299
Endulzante líquido alulosa	Alulosa y sucralosa	250 ml	\$3.799
Endulzante líquido 100% Stevia	Estevia rebaudiana y dextrina	180 ml	\$4.889
Endulzante Stevia con ingredientes orgánicos	Extracto de estevia rebaudiana orgánico y sucralosa	270 ml	\$4.699
Endulzante repostería tagatosa sucralosa	Polidextrosa, Maltitol, Tagatosa, Sucralosa	500 g	\$8.299
AluSweet	Alulosa y Fruto del monje	340 g	\$5.990
Monk Fruit (BioSweet)	Fruto del monje y eritritol	600 g	\$10.700
Monkfruit sweetener	Lakanto monkfruit	454 g	\$4.498

Fuente: Elaboración propia, 2022, visita a retail “Jumbo”, “Lider” y “Tottus”.

2. Planteamiento del problema y aporte al conocimiento

El estudio científico sobre los edulcorantes artificiales y naturales ha ido en aumento debido a sus usos en dietas hipocalóricas, sustituto del azúcar para evitar enfermedades crónicas y comprobar su relación entre el consumo de este producto con el cáncer.

3. Objetivo general

Dar a conocer el panorama general sobre el concepto de edulcorante en la industria alimentaria y su relación con enfermedades crónicas o el cáncer. También la adición de edulcorantes como sustitutos no calóricos en los alimentos.

3.1. Objetivo específico

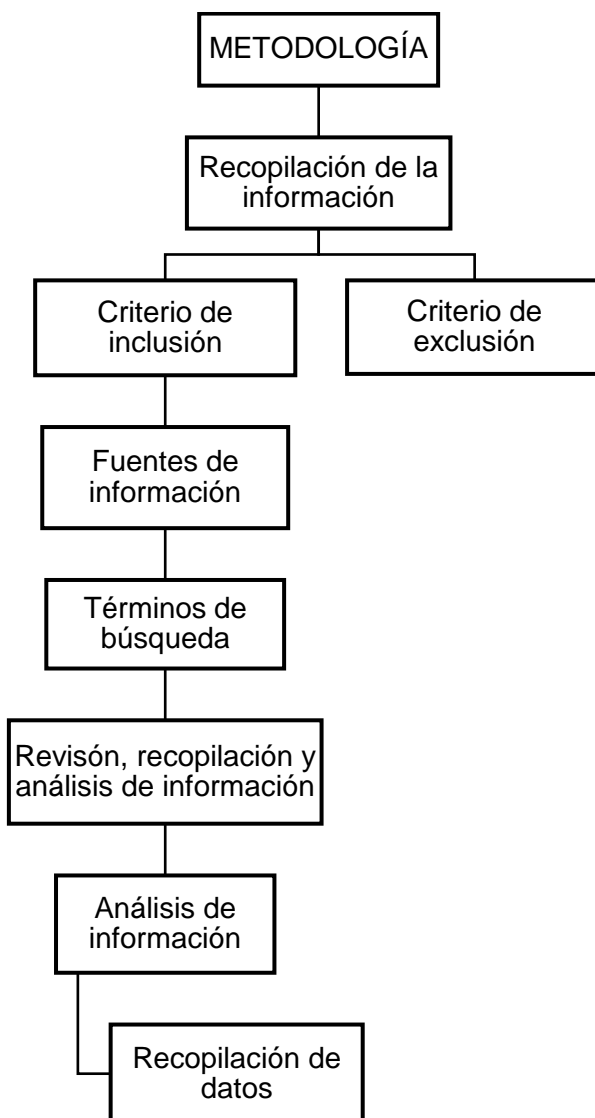
- Definir y clasificar los edulcorantes naturales y artificiales
- Analizar patentes y otros documentos técnicos sobre patentes.
- Analizar y comparar estudios científicos que relacionan el consumo de edulcorantes con las enfermedades crónicas o el cáncer.
- Analizar publicaciones científicas que relacionen el consumo de edulcorantes no calóricos con la ganancia de peso

4. Metodología

El análisis bibliométrico es una metodología fundamental para el análisis que se necesita en la investigación. Este tipo de análisis tienen sus comienzos en el campo de la bibliotecología y las ciencias de la información (Rodríguez-Rojas, A., 2019).

Para este trabajo se realiza una búsqueda en base de datos que permitan cumplir los objetivos antes descritos bajo una serie de criterios y etapas descritos a continuación.

Diagrama 1. Pasos para un análisis bibliométrico



4.1. Criterio de inclusión

Para que una publicación sea considerada para el estudio bibliográfico realizado debe ser publicada desde el año 2000 al 2022, los cuales fueron artículos de investigación, reviews y capítulos de un libro.

4.2. Criterio de exclusión

Las publicaciones que son de bases de datos no reconocidas, publicaciones más antiguas del año 2000 y noticias o reportes de fuentes no científicas, no fueron consideradas para este estudio bibliográfico ya que se les aplicó criterio de exclusión.

4.3.Fuentes de información

Las fuentes de información que se utilizaron para la revisión bibliográfica de edulcorantes fueron páginas reconocidas científicamente tales como “WEB OF SCIENCE”, “SCIENCE DIRECT”, “GOOGLE SCHOLAR”, donde los artículos encontrados proporcionaron referencias que son utilizadas. La gestión de referencias se realizó por medio del software Mendeley.

4.4.Términos de búsqueda

Los términos de búsqueda utilizados son “Sweeteners”, “Sweetening”, “Sweeteners and cáncer”, “Sweeteners and weight gain”, “Sweeteners and weight loss”, “Non-calorie sweeteners”, “Saccharin”, “Aspartame”, “Aspartame-k”, “Neotame”, “Stevia”, “Monk fruit” y “Tagatose”. Estos términos son utilizados en los campos de título, abstract, tema, entre otros.

4.5.Revisión, recopilación y análisis de información.

Una vez recopilada la información esta fue revisada y clasificada según tema que se relacione donde se consolidó los detalles de cada lectura, es decir, separar las publicaciones que enfoquen sus estudios en la relación con enfermedades crónicas, cáncer y edulcorantes no calóricos, de esta forma poder generar tablas en Microsoft Excel y figuras por medio de programas como “Datawrapper” o Microsoft Excel para una entrega de información detallada y explicativa.

4.6.Análisis de la información

Una vez que se recopila la información, se realizó el proceso de consolidación, comparación y revisión de la información para relacionar los datos y estudios.

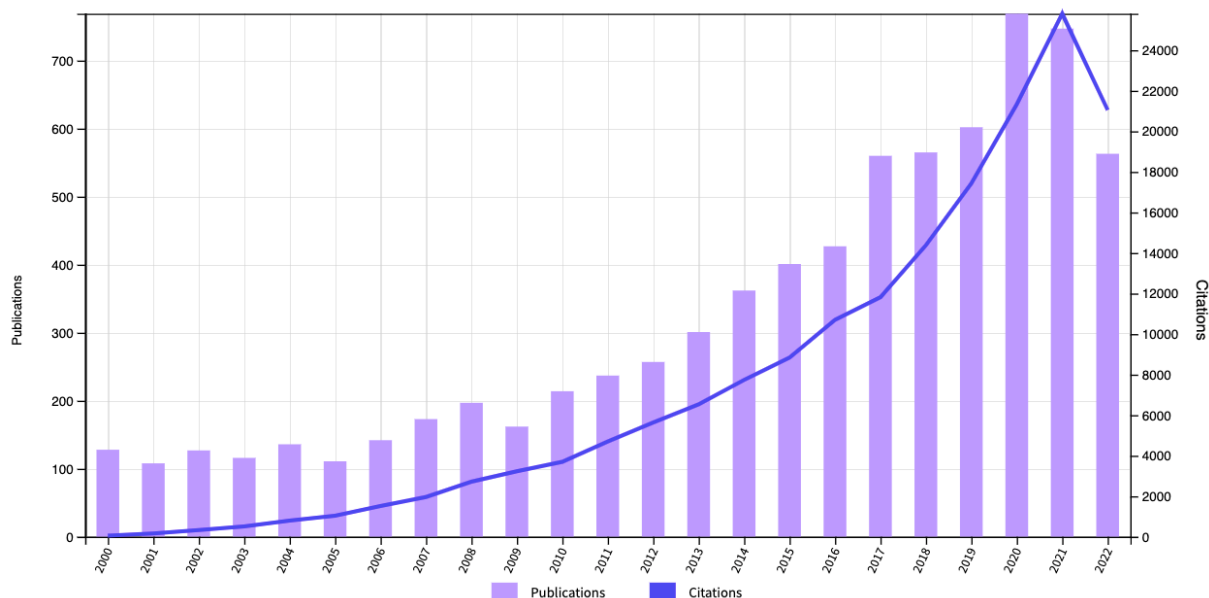
Para esta tesis, se extrajo información básica del tema “edulcorantes” que incluye las tendencias de publicación (documentos más citados, top 20 revistas más productivas) e información de autores y países.

4.7. Recopilación de datos

La información bibliográfica se extrajo de Web of Science (WoS) desde la “fecha de inicio” a la “fecha de entrega”, utilizando “Sweeteners” como palabra clave para realizar la búsqueda, limitando el rango de años entre 2000 a 2022.

Como se puede observar en la figura 4, el número de publicaciones y citaciones ha ido en aumento al transcurrir los años, lo que se relaciona con el incremento de interés de los edulcorantes tanto artificiales por los estudios controversiales como los edulcorantes naturales emergentes que están captando la atención de los productores y consumidores.

Figura 4. Número de publicaciones y citaciones de “Sweeteners” durante enero del 2000 a noviembre del 2022.



Fuente: Web of Science, 2022.

5. Patentes

El estudio para realizar una solicitud de patentes debe seguir la secuencia de una investigación en laboratorio, la transferencia a piloto, la producción a gran escala, la protección de la propiedad intelectual y el desarrollo de aplicaciones definidas, de esta forma se asegura la sustentabilidad del proceso, el beneficio económico, y la permanencia de los productos en el mercado (Galanakis, Martinez-Saez, Del Castillo, Barba, & Mitropoulou, 2020).

Se entenderá por procesos de recuperación en la fabricación de alimentos como la ampliación de las mismas variables (como mezcla y calentamiento), o bien como una transición de trabajo cuando se cambia la producción de lotes a un proceso continuo comúnmente acompañado de los cambios respectivos en las variables como extensión de tiempo de mezcla, calentamiento, mayor flujo de aire, entre otros (Galanakis et al., 2020).

Finalmente, los costos de los procesos aumentan dado que las cantidades recuperadas a nivel industrial son mayores a las recuperadas a nivel laboratorio. También los costos adquiridos en el manejo de desechos aumentan debido al transporte o control microbiano que conlleva (Galanakis et al., 2020).

El sector agroalimentario es una de las industrias más influyentes de un país, tanto en el bienestar nacional, PIB, la vida social, la seguridad alimentaria, crecimiento de empleo y desarrollo (Ponta, Puliga, Manzini, & Cincotti, 2022).

La innovación alimentaria toma gran fuerza al buscar resultados innovadores para el desarrollo sostenible como lo menciona la OMS y el crecimiento potencial del ámbito económico que nace desde la innovación y desarrollo de productos (Ponta et al., 2022). Durante las últimas dos décadas en la industria alimentaria se ha invertido mucho en investigación y desarrollo de alimentos más sanos y nutritivos, comúnmente conocidos como funcionales (Bonilla, Vargas, de Oliveira, da Aparecida Makishi, & do Amaral Sobral, 2015).

Medir la innovación es un desafío y dada la cantidad de microempresas en este rubro, su medición es compleja, sin embargo, esta es posible gracias a los datos otorgados por las patentes alimentarias (Ponta et al., 2022).

Las patentes presentan información detallada sobre el cambio tecnológico y al ser revisadas por especialistas esto otorga una ventaja tanto para patentes de procesos como de productos, por este medio se puede medir dos aspectos importantes, el tipo de innovación y los recursos que son utilizados (Ponta et al., 2022).

Las patentes generan una protección intelectual, la cual tiene un valor comercial, dado que la protección temprana de un proceso o producto otorga una ventaja sobre el marketing y valor

comercial. Esta protección viene dada por medio de las patentes como marca comercial, derecho de autor o bien protección de secretos comerciales dando seguridad a inversores y generando una credibilidad con base sólida (Galanakis et al., 2020).

Estudios demuestran que en el rubro alimentario las empresas que consideran su relación con el entorno natural, es decir, apuntar a innovaciones tanto en procesos como en productos sostenibles, les da una ventaja competitiva. Estos procesos se conocen como patentes orientadas a la sostenibilidad (SOI). Otro tipo de innovación que pueden realizar las empresas corresponde a la innovación OI, la cual significa que se utilizan recursos y conocimientos externos a la empresa. Cuando la empresa invierte en colaboración en conjunto con otros agentes para innovar, podría ser una de las mejores herramientas para aumentar el rendimiento económico rápido y eficientemente (Ponta et al., 2022).

Una mirada al futuro de las patentes alimentarias es enfocada en la ciencia de los alimentos, donde la administración de compuestos bioactivos de forma común en la dieta del consumidor es el objetivo manteniendo su biodisponibilidad y actividad protectora. Este proceso dado la aparición de nuevas enfermedades y el cambio exponencial de la dieta común de los consumidores deberá ser eficaz y acelerar la búsqueda de productos innovadores por medio de los productos funcionales (Bonilla et al., 2015).

Se pronostica que las futuras patentes cada vez tengan más procesos para la obtención de compuestos bioactivos o bien productos que los incluyan, dada su relación con la reducción de problemas ambientales por medio del aprovechamiento de residuos de los alimentos e industria de bebidas (Bonilla et al., 2015).

6. Resultados y discusión

6.1. Tecnologías

Si bien, el uso de edulcorantes ha ganado fuerza en la industria alimentaria junto con las dietas bajas en calorías, sus efectos adversos al consumo causan preocupación en los consumidores, perdiendo popularidad, en conjunto con los últimos estudios que informan el consumo de edulcorantes artificiales relacionado con diabetes mellitus tipo 2, obesidad, neuronitis, cáncer entre otros (Shahriar et al., 2020).

Los edulcorantes naturales han ganado importancia por su capacidad de brindar un saor dulce sin un alto contenido calórico. Es importante recordar que los carbohidratos proporcionan entre el 40 y 80% de la ingesta total de energía, encontrándose como azúcar libre en su forma añadida como monosacáridos y disacáridos, o bien como azúcar no libre, que corresponde a la que se consume en frutas y verduras que se encuentra naturalmente en la estructura celular de estos alimentos (Castro-Muñoz et al., 2022).

Como se ha descrito antes, el consumo excesivo de estos componentes, en especial de los azúcares libres, resulta en la acumulación de grasa, lo que puede terminar en diabetes o enfermedades cardiovasculares (Castro-Muñoz et al., 2022).

Los humanos necesitamos la producción de ATP, trifosfato de adenosina, proveniente del metabolismo de la glucosa, para la síntesis de otras biomoléculas y sus funciones en la respiración celular, por esto, la sacarosa es un componente protagonista en la dieta humana ya que se compone de fructosa y glucosa en partes iguales. Sin embargo, la sacarosa no es el edulcorante ideal debido a su parte de fructosa ya que esta presenta una absorción excesiva en el hígado, lo que puede llegar a producir un aumento en la lipogénesis (Castro-Muñoz et al., 2022).

A pesar de las preocupaciones de los consumidores por el consumo excesivo de azúcar, la FAO sugiere que el consumo de azúcar en la población seguirá en aumento en los países desarrollados principalmente debido a la comida ultra procesada que entrega aproximadamente el 90% de la ingesta promedio total de azúcar (Castro-Muñoz et al., 2022).

Un ejemplo claro es el consumo de bebidas, como energéticas, gaseosas, jugos concentrados, entre otros. Estos productos tienen un rango de contenido de azúcar de 100 a 135 g/L, donde estudios señalan que una mayor ingesta de estas bebidas azucaradas se relaciona con un aumento del 30% en el desarrollo de diabetes tipo 2 y un 18% con un consumo diario de 250ml de bebida azucarada (Castro-Muñoz et al., 2022).

La búsqueda de sustitutos del azúcar, como lo son los edulcorantes artificiales son reconocidos como intensivos, principalmente por su mayor poder edulcorante que el azúcar convencional, por esto se considera el uso de miel, eritritol, maltosa, maltodextrina, Stevia, azúcar de dátiles, entre otros (Castro-Muñoz et al., 2022).

En la siguiente Tabla 4, se observan diferentes tecnologías de extracción con diferentes objetivos para los sustitutos naturales que están tomando más fuerza en la industria alimentaria.

Tabla 4. Diferentes tecnologías de extracción.

Edulcorante	Tecnología	Resultado
Miel	Ultrasonido con calentamiento	Mejor calidad
Miel	Ultrafiltración	Usos en la industria farmacéutica
Jarabe de arce	Filtración de flujo cruzado	Mejor calidad
Jarabe de dátiles	Sonicación	Mejor extracción e inactivación de microorganismos
Stevia Rebaudiana	Extracción por membrana	Extracción de antioxidantes, azúcares, carbohidratos, pectina y compuestos fenólicos

Fuente: (Castro-Muñoz et al., 2022)

6.2. Edulcorantes artificiales

6.2.1. Aspartamo

El aspartamo es uno de los edulcorantes protagonista en grandes empresas de alimentos como las bebidas Coca-Cola (Castro-Muñoz et al., 2022).

Algunos estudios asocian su consumo con efectos en la salud, como el estrés oxidativo en células sanguíneas, interferencia en células neuronales, hepatotoxicidad y disfunción renal. Por otra parte, hay estudios que respaldan que el consumo de aspartamo no influye en la presión arterial, la glucosa y el perfil lipídico, concluyendo que no tiene efectos adversos en el metabolismo humano, siendo una opción segura de consumo para los pacientes con diabetes tipo 2 (Castro-Muñoz et al., 2022).

Su aprobación en más de 90 países y en más de 6000 productos se basa en estudios con una dosis de consumo de hasta 4000 mg/kg de peso corporal sin resultar cancerígeno o tóxico (Guy, 2014a).

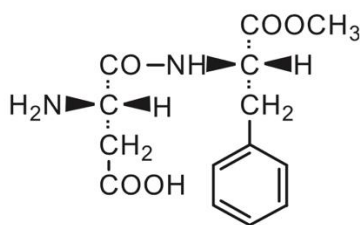


Figura 5. Estructura química del aspartamo - $C_{14}H_{18}N_2O_5$ (Guy, 2014a)

6.2.2. Neotamo

Neotamo, que fue fabricado por los científicos franceses Claude Nofre y Jean-Marie Tinti en 1992, es un derivado de Asp, [N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L-aspartil-L-fenilalanina-1 -metil éster], con un grado de dulzura de 7000 a 13000 veces mayor que la sacarosa (Adam et al., 2021). El neotamo fue aprobado por la FDA como edulcorante general en 2002, donde a pesar de su relación con la fenilalanina, no presenta sabor amargo (Castro-Muñoz et al., 2022).

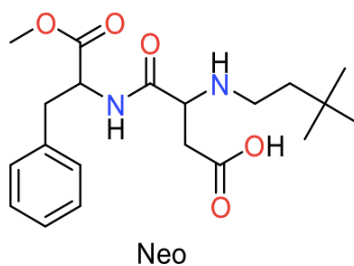


Figura 6. Estructura química del Neotamo - Ácido (3S)-3-(3,3-dimetilbutilamino)-4-[[[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-4-oxobutanoico (Adam et al., 2021).

6.2.3. Sucralosa

La sucralosa es un disacárido sustituido, siendo este la inversión de la sacarosa, el cual se obtiene de la cloración selectiva de tres de los grupos hidroxilo primarios de la sacarosa (Grotz & Munro, 2009).

La historia de la sucralosa parte con su aprobación como ingrediente alimentario en Canadá en 1991, luego la FDA en 1998 aprueba su uso en 15 alimentos, donde un año después se otorga la definición como “edulcorante de uso general”. Este edulcorante no nutritivo es 600 veces más dulce que la sacarosa, donde su característica principal en la industria alimentaria es que no

presenta el regusto amargo, su estabilidad a altas temperaturas que mantiene el dulzor posterior a la cocción o pasterización, estable en productos con pH relativamente bajos y su alta solubilidad y estabilidad en soluciones acuosas (Brusick, Grotz, Slesinski, Kruger, & Hayes, 2010), sin embargo, estudios informan que interfiere con los procesos digestivos, aumentando el riesgo de subir de peso y obtener diabetes. A pesar de esta información, estudios demuestran que el componente es eliminado a través de las fecas y no es absorbida ni digerida en el cuerpo humano (Castro-Muñoz et al., 2022).

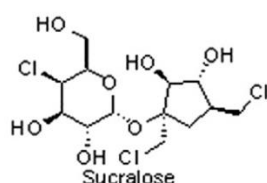


Figura 7. Estructura química de la sucralosa (Brusick et al., 2010)

6.2.4. Sacarina

Estudios controversiales sobre la sacarina produjeron la prohibición en Canadá y EEUU debido a los resultados de cáncer de vejiga en ratas, sin embargo, estudios posteriores no pudieron relacionar este efecto en humanos, por lo que se aprobó su uso general (Castro-Muñoz et al., 2022).

La fórmula molecular de la sacarina es $C_7H_5NO_3S$ como se muestra en la siguiente imagen (Guy, 2014b)

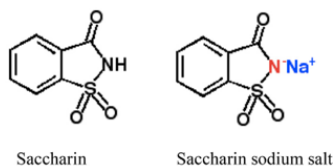


Figura 8. Estructura química de la sacarina (Guy, 2014b)

6.2.5. Acesulfamo-k

Este edulcorante presenta un sabor amargo, por lo que su uso en la industria alimentaria es en conjunto de otros edulcorantes, también su característica de ser un aporte calórico nulo, ya que

no se puede metabolizar, dulzor intenso y su estabilidad a altas temperaturas, aumenta su popularidad en la industria (Castro-Muñoz et al., 2022).

Los inconvenientes que genera el consumo de este edulcorante es una activación incompleta de las vías metabólicas debido a su bajo valor nutricional, lo que puede generar antojos en el consumidor y búsqueda de alimentos debido a su bajo poder saciador, produciendo una ingesta calórica excesiva y un aumento de peso (Castro-Muñoz et al., 2022).

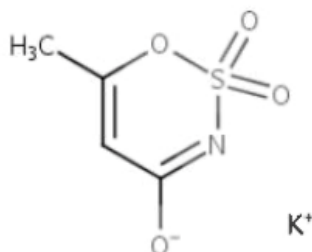


Figura 9. Estructura química del acesulfamo-k - (3, 4-dihidro-6-metil-1, 2, 3-oxatiazina-4 - uno-2, 2-dióxido). // C₄H₄KNO₄S (Lewis & Tzilivakis, 2021)

6.2.6. Tagatosa

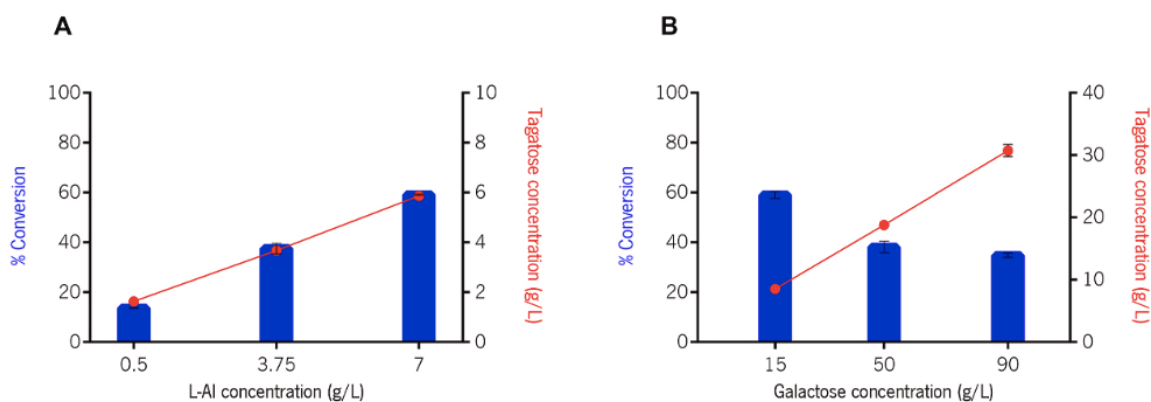
La síntesis química tradicional involucra un cloruro de calcio/sodio como catalizador, sin embargo, la generación de subproductos crea la necesidad de pasos de purificación complejos, alto consumo de energía y necesidad de eliminación de desechos químicos, las cuales son desventajas de este proceso de extracción. Por esto, la isomerización enzimática nace como alternativa verde a la ruta química (Baptista et al., 2021).

Las algas rojas son una fuente potencial de galactosa para la producción de tagatosa, sin embargo, sus estudios aún son limitados y no hay ejemplares que se centren en la ruta de valorización de residuos para llevarlo a una producción industrial (Baptista et al., 2021).

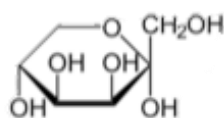
A continuación, se muestra un estudio enfocado en la producción de tagatosa durante 24 horas utilizando 10 g/L de galactosa y diferentes concentraciones de la enzima L-arabinosa isomerasa. La figura 10.A muestra que la mayor producción se obtuvo a mayor concentración de la enzima.

Por otra parte, se realiza el estudio invertido donde se utilizan 7 g/L de L-arabinosa isomerasa y diferentes concentraciones de galactosa. En la figura 10.B se muestra como aumenta la producción de tagatosa a medida que aumentan las concentraciones de galactosa pero disminuye considerablemente la conversión (Baptista et al., 2021).

Figura 10. A) Producción de tagatosa con concentración fija de galactosa a diferentes concentraciones de L-arabinosa isomerasa B) Producción de tagatosa a diferentes concentraciones de galactosa con concentración fija de L-arabinosa isomerasa.



La estructura química de la tagatosa es la que se muestra en la siguiente imagen (Milasing et al., 2023).



Tagatose

Figura 11. Estructura química de la tagatosa (Milasing et al., 2023)

6.3. Edulcorantes naturales

Todos los edulcorantes artificiales se pueden reemplazar por edulcorantes naturales, objetivo que se ha visto reflejado en la tendencia de los consumidores, que visualizan los productos naturales como una opción saludable (Castro-Muñoz et al., 2022).

Algunos de los efectos positivos generales de los edulcorantes naturales son el mejoramiento de la salud metabólica, prevenir el aumento de peso y disminuir la glucosa en sangre.

Alguno de los edulcorantes naturales más atractivos para la industria como la miel, el néctar de agave y el jarabe de arce consta al menos de 3% de fibra dietética, 1,4% de proteínas, 2% de minerales y polifenoles con potencial actividad antioxidante (Castro-Muñoz et al., 2022).

6.3.1. Estevia

La Estevia es un importante edulcorante natural compuesto de glucósidos de esteviol, con bajas calorías y con un índice glucémico cero que ayuda a bajar los niveles de glucosa en sangre (Susan Cho & FDA, 2018).

Debido a su estabilidad a altas temperaturas y sus beneficios, grandes empresas como Coca-Cola, Whole Earth Sweetener y PepsiCo solicitaron su aprobación por la FDA para su clasificación como GRAS. Primero fue aprobado por la FAO y la OMS en 2004, para luego en 2008 la FDA reconociera la Estevia como GRAS a los glucósidos de esteviol purificados (Castro-Muñoz et al., 2022).

La Estevia Rebaudiana es una planta herbácea perenne originaria de América del Sur que destaca por su sabor intensamente dulce y sus posibles aplicaciones farmacéuticas y medicinales (Susan Cho & FDA, 2018).

La Estevia está compuesta de esteviósido y rebaudiósido, los cuales son glucósidos diterpénicos y son los responsables de la dulzura de esta planta (Figura 12) (Castro-Muñoz et al., 2022).

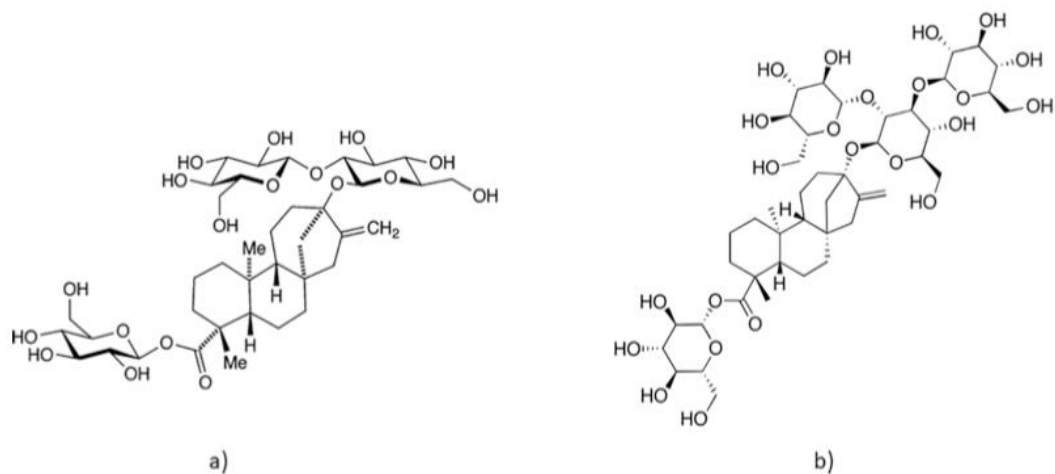


Figura 12. Estructura química del a) esteviósido y b) rebaudiósido (Castro-Muñoz et al., 2022)

El método convencional consta de una extracción soxhlet, donde primero se receptiona la materia prima y pasa por un secado hasta llegar a un máximo de 3% de humedad, luego estas hojas son pulverizadas y tamizadas para realizar la extracción (Instituto nacional de investigaciones forestales agriclas y pecuarias., 2015).

La extracción soxhlet utiliza 5 g de pulverizado, metanol al 1:10 w/v a 50°C por 2 horas. Finalmente se evaporan los solventes residuales hasta llegar a un peso constante, obteniendo esteviósidos totales con una pureza entre 60 a 80% (Instituto nacional de investigaciones forestales agriclas y pecuarias., 2015).

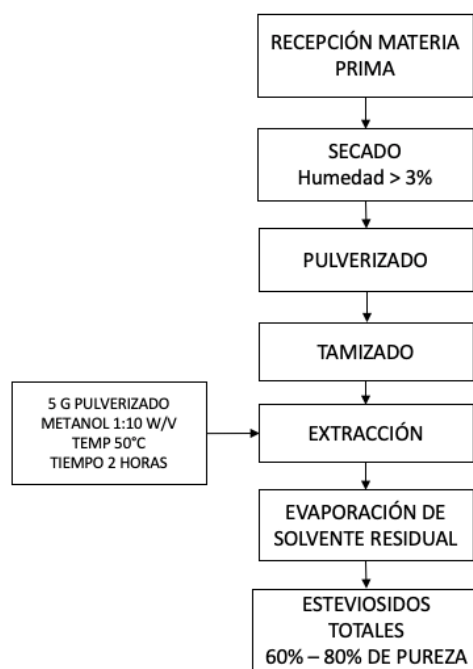
La alta cantidad de solventes orgánicos utilizados, la falta de termorregulación y el prolongado tiempo que requiere el proceso hacen necesaria la búsqueda de otros métodos (Castro-Muñoz et al., 2022).

Otros métodos pueden ser la extracción por ultrasonido, la extracción enzimática y la extracción enzimática asistida por ultrasonido. Estudios demuestran que la extracción enzimática tiene mayor rendimiento de glucósidos de esteviol al usar celulosa, hemicelulasa y pectinasa en comparación con el método convencional y la extracción por ultrasonido (Instituto nacional de investigaciones forestales agriclas y pecuarias., 2015).

Luego de varios estudios, el proceso que obtuvo mayor rendimiento es la extracción por ultrasonidos, utilizando alcohol isopropílico al 60% v/v como solvente, 360 Watts de energía por 12 minutos, obteniendo 35% de glucósidos de esteviol (Castro-Muñoz et al., 2022).

Otro estudio indica un 91% de eficiencia de recuperación con una extracción por membrana a 6 bar por 90 minutos utilizando membranas MF con un tamaño de poro de 0,2 um, sin embargo, debido a su alto costo no es factible a nivel industrial (Castro-Muñoz et al., 2022).

Diagrama 2. Proceso de extracción de las hojas de estevia.



Fuente: (Elaboración propia con información de (Instituto nacional de investigaciones forestales agrícolas y pecuarias., 2015))

6.3.2. Miel

El edulcorante natural más conocido en el mundo, donde su composición varía según el método de cosecha, clima y región geográfica (Hassan et al., 2022).

La vida útil de la miel se determina principalmente por su contenido de humedad, el que rodea entre 13 y 25%, siendo un 17% el óptimo para la conservación (Castro-Muñoz et al., 2022).

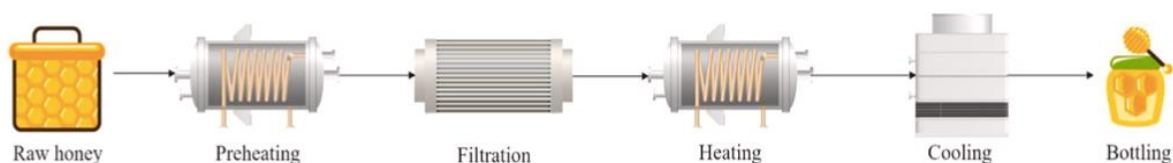
Debido a su actividad del agua (a_w) de un 0,49 – 0,65 tiene la capacidad natural de inhibir la auto fermentación, la que necesita un a_w de 0,7 y un auto deterioro que necesita a_w de 0,8 para iniciar sus procesos (Castro-Muñoz et al., 2022).

Estudios indican que la miel puede retardar o prevenir el deterioro en alimentos o bien que puede ser utilizada como agente protector contra patologías que causen daño hepático, radiaciones e inflamación. Por esto y por las propiedades funcionales como su actividad antioxidante y antimicrobiana es que la miel destaca por sobre el resto de los edulcorantes naturales (Rocha, Amorim, Lima, Brito, & da Cruz Nizer, 2022).

El método de extracción que se utilice determinará la calidad de la miel que se obtenga en el proceso final. La extracción más común de la miel comienza con el apicultor, el cual debe traspasar la colmena a otro colmenar para limpiar y extraer el compuesto. A nivel industrial, la extracción se realiza de forma radial o tangencial siendo estos los más comunes, aplicando una fuerza centrífuga a los marcos destapados, retirando la miel sellada con cera con un cuchillo de esta forma receptionar la materia prima. Lo recolectado para por un precalentamiento, el cual elimina partículas en suspensión hasta 40°C en una producción a escala. El proceso continúa con una filtración para eliminar otros compuestos no deseados para aumentar la calidad de la miel, el que se puede realizar con filtros de presión, donde estudios informan que un microfiltro de polipropileno con tamaño de poro de 80 μm a 50 – 55°C es óptimo. Los últimos pasos constan de un calentamiento en un intercambiador de calor tubular entre 60°C y 65°C durante 25 a 30 min para homogenizar el producto final. Lo extraído pasa por un enfriamiento rápido para preservar su color natural, sabor, contenido de enzimas y otras sustancias biológicas. Finalmente el producto está listo para ser embotellado y distribuido a los consumidores (Castro-Muñoz et al., 2022).

El proceso se puede visualizar en el siguiente esquema general, el cual puede tener variaciones, pero incluye los procesos más importantes de la extracción (Castro-Muñoz et al., 2022).

Diagrama 3. Proceso de extracción de la miel



Fuente: (Castro-Muñoz et al., 2022).

Algunas modificaciones que se han realizado al proceso de extracción es realizar el calentamiento por microondas o infrarrojos, lo que disminuye el tiempo del proceso dado que el agua y los azúcares disueltos en la miel son receptivos a la interacción de microondas y presentan una buena absorción en la región de radiación térmica (Brar et al., 2023).

La calidad de la miel se mide por su actividad de agua, viscosidad e intensidad de color. Estudios demuestran que un baño de ultrasonido con calentamiento mejora la calidad de extracción. También se estudia el procesamiento por membranas, una técnica no térmica que utiliza la ultrafiltración para eliminar microorganismos, sin embargo, se eliminan enzimas deseables de la miel, por lo que esta técnica se utiliza a nivel farmacéutico (Castro-Muñoz et al., 2022).

6.3.3. Miel de maple

El jarabe de arce es un edulcorante natural producido por diferentes especies de árboles de arce canadiense. Su alto contenido de compuestos fenólicos lo hace atractivo para la industria alimentaria por sus propiedades antioxidantes, antimutagénicas y antiproliferativas del cáncer humano (Castro-Muñoz et al., 2022).

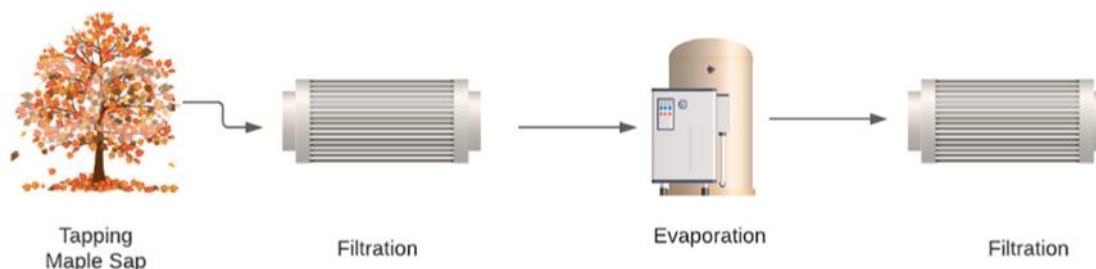
El jarabe de arce tiene variaciones dependiendo de la zona de cultivo como el pH, color y cantidad de azúcares, también se puede encontrar dorado, ámbar oscuro y muy oscuro, lo que indica que entre más oscuro el jarabe, mayor contenido de polifenoles y minerales (Mohammed, Warland, & Guillaume, 2021).

El proceso de extracción comienza con la recolección de savia, el cual se puede realizar con una bomba de vacío, tubería de gravedad o cubetas, la cual es determinada por la escala de producción que se requiere. Lo recolectado pasa por una filtración para eliminar productos que puedan haber caído durante la recolección como ramas, hojas, entre otros. Se realiza una evaporación por 9 a 56 horas, dependiendo de la consistencia que se busque del jarabe, existen

estudios que detallan una filtración al mismo tiempo de la evaporación por medio de flujo cruzado con membrana, con el objetivo de disminuir el tiempo de evaporación, pero debido a sus altos costos no es muy utilizada a nivel industrial (Castro-Muñoz et al., 2022).

La proporción que se obtiene del proceso descrito anteriormente es 44 galones de savia por un galón de jarabe:

Diagrama 4. Proceso de extracción de la miel de maple



Fuente: (Castro-Muñoz et al., 2022).

6.3.4. Jarabe de dátiles

El jarabe de dátiles, un producto de color marrón oscuro se obtiene de uno de los principales árboles frutales de la región de Oriente Medio, el Dátil (Ozuna & Franco-Robles, 2022).

El jarabe obtenido tiene 16% de humedad y 79,5% azúcares totales, un pH de 3,8 lo que lo hace resistente a ciertos microorganismos (Castro-Muñoz et al., 2022).

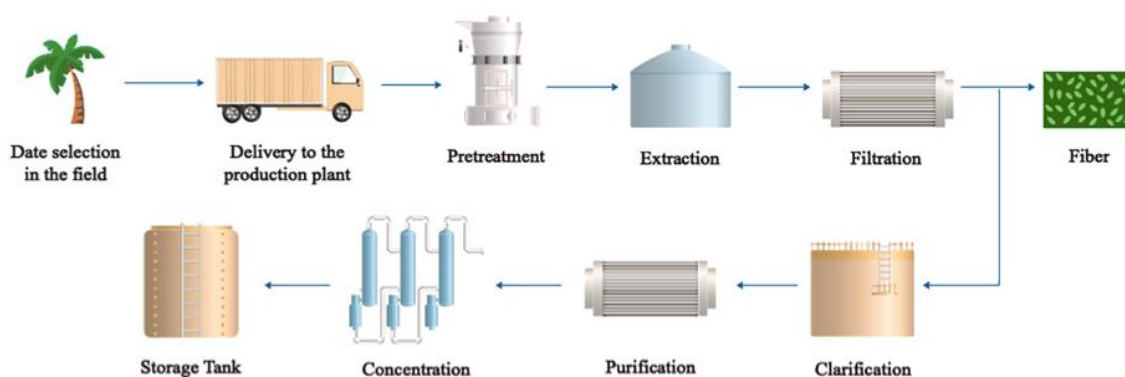
Este jarabe llama la atención de la industria debido a su alto contenido de ácidos grasos insaturados, su combinación de minerales, presencia de flúor y selenio y su alto contenido vitamínico (Espinosa-Andrews, Urías-Silvas, & Morales-Hernández, 2021).

La extracción de este jarabe es considerada la más antigua y natural debido a que se deja la fruta almacenada en condiciones calientes y se obtiene el jarabe con el paso del tiempo. A nivel industrial consta de 6 pasos (Castro-Muñoz et al., 2022).

Este proceso comienza con un pretratamiento de la fruta, donde se deja remojar para que se facilite deshuesar y despulpar la fruta. Luego la pulpa es mezclada con agua y se calienta para extraer los azúcares, esta aplicación de temperatura es la que influye en su color oscuro característico. Se lleva la extracción a una eliminación de sólidos restantes por medio de una

filtración para continuar con la clarificación del jarabe, de esta forma el color oscuro característico es aclarado en busca de la aceptación por parte de la industria alimentaria y el consumidor. Finalmente ocurre una purificación y concentración por medio de una evaporación para concentrar los azúcares de la fruta. Todo este proceso es explicado en el diagrama 5 expuesto a continuación (Castro-Muñoz et al., 2022).

Diagrama 5. Proceso de extracción del jarabe de dátiles.



Fuente: (Castro-Muñoz et al., 2022)

6.4. Usos de edulcorantes en la industria alimentaria

El alto consumo de azúcar es relacionado con la prevalencia de diabetes tipo II, obesidad, enfermedades cardiovasculares y caries dental. A pesar de que esta información esté en constante estudio y que los consumidores tengan un conocimiento básico de estos efectos, los edulcorantes alimentarios se encuentran en muchas ramas de la industria dependiendo de cada edulcorante como se muestra en la siguiente figura (Castro-Muñoz et al., 2022).

Figura 13. Usos en la industria alimentaria según edulcorante.

EDULCORANTES	USOS							
	REFRESCOS	CONSERVAS	CEREALES	MERMELADAS	DULCES	LÁCTEOS	HORNEADOS	FARMACÉUTICO
SACARINA	✓	✓		✓	✓			✓
ASPARTAMO	✓				✓	✓		✓
ACESULFAMO-K		✓		✓	✓		✓	
SUCRALOSA	✓	✓		✓	✓			
NEOTAMO				✓	✓			
ESTEVIA	✓		✓		✓	✓		
FRUTO DEL MONJE	✓				✓	✓	✓	✓
TAGATOSA			✓	✓		✓	✓	

Fuente: Elaboración propia con información de (Castro-Muñoz et al., 2022), (Whitehouse et al., 2008), (Lea et al., 2021), (Beadle et al., 1991), (Partap et al., 2022) y (Baptista et al., 2021).

Como se puede observar, el mayor uso que presentan los edulcorantes en la industria alimentaria corresponde a los dulces, lo que incluye goma de mascar, postres, chocolates, entre otros (Lea et al., 2021). Otro de los usos más comunes corresponden a los refrescos y mermeladas donde este último incluye gelatina tanto lista para servir como en su formato en polvo para preparación por el consumidor (Partap et al., 2022). Finalmente, el uso que se le puede dar a algunos edulcorantes en la industria farmacéutica abarca cosméticos, vitaminas, pasta dental, enjuague bucal, pastillas de menta, suplementos alimenticios, entre otros (Castro-Muñoz et al., 2022).

La Truvia es una mezcla de edulcorantes a base de Stevia creado por Cargill Inc. Esta mezcla de edulcorantes ha sido utilizada por grandes industrias para la variación de sus productos que incluyan edulcorantes naturales (Castro-Muñoz et al., 2022).

Por otra parte, la miel al ser un auto conservante, su viscosidad la cual le da capacidad de actuar como aglutinante y su alto contenido calórico que se considera un refuerzo de energía natural lo hace un edulcorante atractivo para la industria en especial en las barras de cereal (Rocha, Amorim, Lima, Brito, & da Cruz Nizer, 2022).

También es considerado este edulcorante natural en cervecería debido a su fermentabilidad del 90 al 98% y su alto contenido de polifenoles mejorando la actividad antioxidante y dando un sabor especial (Hassan et al., 2022).

Estudios de análisis sensoriales, indican que el jarabe de dátiles tiene una buena aceptación en cuanto a sabor, dulzura y textura. Por esto se ha visto la utilización en yogur y panadería (Castro-Muñoz et al., 2022).

A continuación se presenta una tabla resumen con ejemplos de las empresas que utilizan edulcorantes en sus diferentes productos para reducir el contenido calórico (Castro-Muñoz et al., 2022).

Tabla 5. Resumen de usos de edulcorantes.

EMPRESA	PRODUCTO	EDULCORANTE USADO
Cargill Inc.	Truvia Natural Sweetener	Truvia
Coca-Cola company	Sprite Green	Truvia
Pepsico	Pepsi True	Stevia
Coca-Cola company	Coca-Cola Life	Stevia
Beverage Company	Natural Fruit Sticks	Truvia
Beverage Company	Tea Stix	Truvia
YoCrunch	YoBand (Yogurth)	Truvia
Freshens	Yogur Helado	Truvia
Helth CO	Stevia FSETM	Stevia
Ingredion incorporated	Enliten	Stevia
HIP gastroplex	Sugarlesse	Stevia
Nature Valley	Oats ´n Honey	Miel
Nature Valley	Chocolate Oats ´n Dark	Miel + azúcar común
Kind LLC	Barritas de desayuno miel de avena	Miel
Kind LLC	Avena y miel de coco tostado	Miel
Kind LLC	Snack de avena y miel	Miel
Post consumer brands	Honey Monster de Halo Foods	Miel + edulcorantes de mesa
Post consumer brands	Honey Bunches of Oats	Miel + edulcorantes de mesa
Madison River Brewing Company	Salmon Fly Honey	Miel + cebada
Apex predator Brewing Empresa	Honet Oat Blonde Ale Producto	Miel Edulcorante
King´s Row Coffee	Maple wáter cold brew	Jarabe de arce en cafés
Soda Folk	Root Beer Soda	Jarabe de arce y azúcar de caña
Bixby and Co.	Maine Maple vainilla Bonbons	Jarabe de arce

Fuente: Elaboración propia con fuente de (Castro-Muñoz et al., 2022)

También las empresas del retail trabajan con una variedad de edulcorantes donde una misma marca puede ofrecer diferentes edulcorantes de mesa en diferentes formatos, como por ejemplo Daily Sweet presenta estevia y sucralosa como edulcorante líquido, o la marca Biofoods presenta alulosa en su formato en polvo y líquido. A continuación se presenta una tabla resumen con algunos ejemplos de productos más populares descritos por los consumidores, para observar la tabla completa de ejemplos revisar **Anexo 2**.

Tabla 6. Edulcorantes de mesa con venta en el retail de Chile.

MARCA	Daily Sweet	Daily Sweet	Biofoods	Biofoods
PRODUCTO				
EDULCORANTE	Estevia	Sucralosa	Alulosa	Alulosa
FORMATO	Líquido	Líquido	Líquido	Polvo

Fuente: Elaboración propia con visita a terreno supermercados “Jumbo”, “Lider” y “Tottus”.

6.5. Consumo de edulcorantes y su relación con enfermedades crónicas y el cáncer

Desde 1981 la **sacarina** se clasificó como un “carcinógeno razonablemente anticipado”, debido a estudios que relacionan su consumo con el cáncer de vejiga urinaria en ratas, concepto que en 1999 es eliminado debido a los datos insuficientes de dicho cáncer en humanos, donde los mecanismos que generan estos tumores no son relevantes para los humanos y la falta de datos en humanos que sugieren un riesgo carcinógeno (Guy, 2014b).

Otros estudios publicados en 2022 muestran que el consumo de sacarina altera significativamente los aminoácidos, los lípidos, el metabolismo energético y específicamente los ácidos biliares en el metaboloma plasmático, estos resultados obtenidos de un tratamiento en ratas Wistar de ambos sexos, con una dosis de sacarina de 20 a 100 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, los cambios vistos en los ácidos biliares conjugados en el plasma se asocian a

menudo con cambios en el microbioma y la ausencia de cambios en la microbiota, se sugiere una adaptación en lugar de toxicidad. Se requerirán más estudios con especial énfasis en ácidos biliares para explorar los mecanismos que demuestran un cambio metabólico de la sacarina en ratas (Murali et al., 2022).

El problema de la realización de diferentes estudios donde se busca relacionar el cáncer de vejiga con el consumo de sacarina, es que este componente se encuentra en una amplia variedad de productos, por lo que es casi imposible concluir de manera absoluta que no representa una amenaza para la salud humana porque su consumo es directo o indirecto (Guy, 2014b).

Relaciones generalizadas como un aumento de cáncer de vejiga desde 1940 debido al aumento general en consumo de sacarina o edulcorantes artificiales, como también un aumento de este cáncer en diabéticos quienes presumiblemente consumen más edulcorantes artificiales no es posible ya que estos se mantienen constante (Guy, 2014b).

En cuanto a la **sucralosa**, agencias reguladoras de todo el mundo demuestran que no es cancerígeno y es seguro su uso previsto desde su aprobación en más de 80 países en el 2010. Los estudios en los que se basa esta información utilizan una amplia gama de concentraciones, las que están muy por encima de la ingesta humana, y aún así no se encuentra toxicidad aguda, sub-crónica o crónica (Brusick et al., 2010).

Estudios demuestran que el consumo de **aspartamo** durante el embarazo causa una reducción de peso en la placenta y feto, sin embargo, no se tienen estudios suficientes que demuestren su efecto en la placenta a nivel celular. Esto nace a raíz de un tipo de célula clave en la placentación llamada trofoblasto extraveloso (EVT) (Rodrigues, Silva, & Martel, 2022).

Debido a la hidrolización del aspartamo en el tracto gastrointestinal a L-fenilalanina, ácido L-aspartico y metanol, durante el estudio se expuso células a diferentes concentraciones por 24 horas. Los resultados mostraron en particular que el ácido L-aspartico redujo la absorción de glucosa, la L-fenilalanina mostró un efecto antiproliferativo y aumentó el número de células metabólicamente activas, y finalmente el metanol disminuye la captación de glucosa, disminuye la capacidad migratoria de las células y aumentó el nivel de estrés oxidativo (Rodrigues et al., 2022).

Por lo tanto, de modo general los resultados de este estudio demuestran que el consumo de aspartamo y la hidrolización de sus metabolitos pueden afectar algunas características de los EVT, generando efectos en la placenta (Rodrigues et al., 2022).

Otro estudio realizado en adultos sanos se enfoca en la absorción del aspartamo en el tracto gastrointestinal en su forma de metabolitos, con una administración de 75 mg/kg de peso corporal por tres días lo que es equivalente a 10 litros de un refresco endulzado con 100% de aspartamo. Los resultados del estudio fueron negativos para acumulación de metabolitos en sangre y sin aumento de formiatos en la excreción de orina, respaldando la información descrita anteriormente de la seguridad en su consumo (Guy, 2014a).

Finalmente, se realiza un estudio que incluye el aspartamo, sucralosa, sacarina sódica y glucósidos de esteviol administrados en distintas concentraciones por 48 horas en *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta) con el fin de detectar clones tumorales epiteliales. Al cabo del estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas en todas las concentraciones (Vasconcelos et al., 2017).

La **tagatosa**, un edulcorante que ha aumentado el interés tanto de la industria alimentaria como farmacéutica debido a sus actividades anticariogénicas, antioxidantes, citoprotectoras, prebióticas y anti hiperglucémicas. Todas estas propiedades son clasificadas como GRAS para ambas áreas de interés (Baptista et al., 2021).

Su potencial como prevención del cáncer de colon es debido a la absorción parcial en el intestino delgado, siendo degradado principalmente por la microbiota intestinal, formando ácidos grasos de cadena corta, los que inhiben la proliferación de celular de cáncer colorrectal (Baptista et al., 2021).

A continuación se presenta un resumen de diferentes estudios sobre el consumo de edulcorantes con su respectivo efectos adversos buscado, donde se clasifica como positivo si presenta la patología y negativo si no se observan efectos posterior al consumo con la dosis establecida.

Tabla 7. Efectos adversos y su respectivo estudio sobre el consumo de edulcorantes.

Problema a estudiar	Edulcorante	Resultado	Referencia
Genotoxicidad	Sucralosa	Negativo	(Brusick et al., 2010)
Bioreactividad	Sucralosa	Negativo	(Brusick et al., 2010)

Cáncer de vejiga	Sacarina	Negativo	(Guy, 2014b)
Efectos sobre las EVT	Aspartamo	Positivo	(Rodrigues et al., 2022)
Toxicidad (Conc. en sangre)	Aspartamo	Negativo	(Guy, 2014a)
Toxicidad	Aspartamo	Positivo para fenilcetonuria	(Guy, 2014a)
Efecto cancerígeno	Aspartamo	Negativo	(Vasconcelos et al., 2017)
Efecto cancerígeno	Sucralosa	Negativo	(Vasconcelos et al., 2017)
Efecto cancerígeno	Sacarina sódica	Negativo	(Vasconcelos et al., 2017)
Efecto cancerígeno	Glucósido de esteviol	Negativo	(Vasconcelos et al., 2017)
Antiinflamatoria y antimicrobiana	Miel	Positivo	(Castro-Muñoz et al., 2022)
Protección patologías de daño hepático	Miel	Positivo	(Castro-Muñoz et al., 2022)
Potencial en el tratamiento del Alzheimer	Miel de maple	Positivo	(Castro-Muñoz et al., 2022)
Efecto antiinflamatorio	Miel de maple	Positivo	(Castro-Muñoz et al., 2022)

El consumo de edulcorantes varía según la metabolización que presentan, por ejemplo, el **acesulfamo-k** presenta una activación incompleta de las vías metabólicas, lo que tiene como consecuencia un bajo poder saciador, por lo que es consumidor buscará comer nuevamente dentro de un corto periodo de tiempo (Rodrigues et al., 2022). Por el contrario, la sacarosa es un ejemplo de un alto poder saciador debido a la lentitud del vaciamiento gástrico que ocurre posterior a la ingesta, por lo que los niveles de glucosa plasmática se mantienen en un periodo de tiempo más largo, terminando esto en una estabilidad en peso a largo plazo. La estevia también presenta un alto poder saciador, por lo que ha ganado popularidad en las dietas para reducción de peso (Durán Agüero et al., 2013).

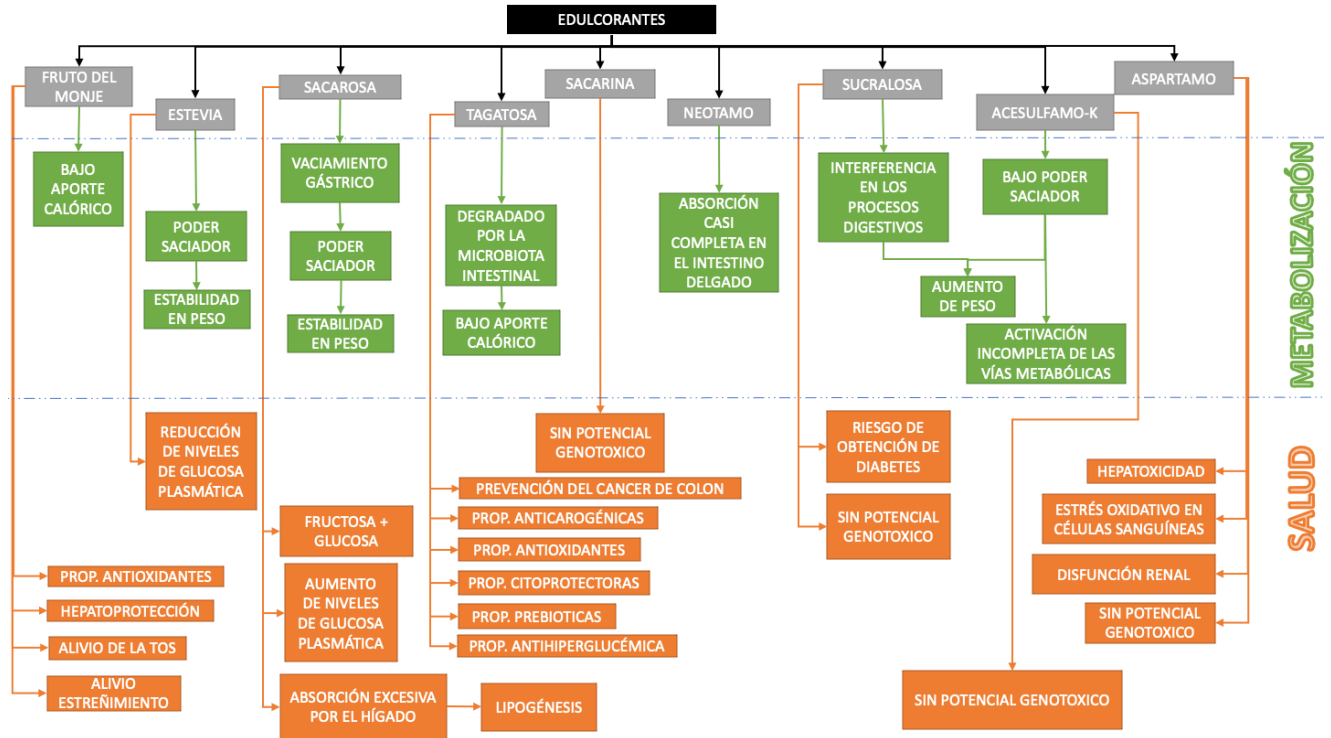
También recordando una de las características más importantes de los edulcorantes artificiales y naturales, por lo que son utilizados es su bajo o nulo aporte calórico, ya que se relaciona el alto consumo de calorías con el aumento de peso de los consumidores, finalmente llevando a contraer enfermedades como diabetes tipo II o interferir con los procesos digestivos (Durán Agüero et al., 2013).

El aspartamo, la sacarina, la sucralosa y el acesulfamo-k son edulcorantes que estudios han demostrado su falta de potencial genotóxico, es decir, un daño permanente en el ADN. La ausencia de este daño se ha estudiado tanto en periodo de gestación como en adultos, elevando las dosis a tal punto que es muy difícil de conseguir en la dieta diaria de los consumidores (Brusick et al., 2010).

Finalmente, el aspartamo continúa en constantes estudios ya que a niveles muy altos de consumo se ha encontrado disfunción renal, es decir, la pérdida de capacidad de que los riñones eliminen desechos y no puedan equilibrar líquidos, también un grado de hepatotoxicidad, lo que significa una lesión en el hígado, el que está encargado de la liberación de bilis para continuar con una correcta digestión de los alimentos y a nivel celular, una oxidación en células sanguíneas (Guy, 2014^a).

En el diagrama 6, se puede observar un resumen de los edulcorantes con ejemplos de metabolización que los afecta y efectos en la salud tanto positivos como negativos.

Diagrama 6. Efectos de metabolización y salud de los edulcorantes



Fuente: Elaboración propia con información de (Brusick et al., 2010), (Guy, 2014^a), (Rodrigues et al., 2022), (Baptista et al., 2021) y (Durán Agüero et al., 2013)

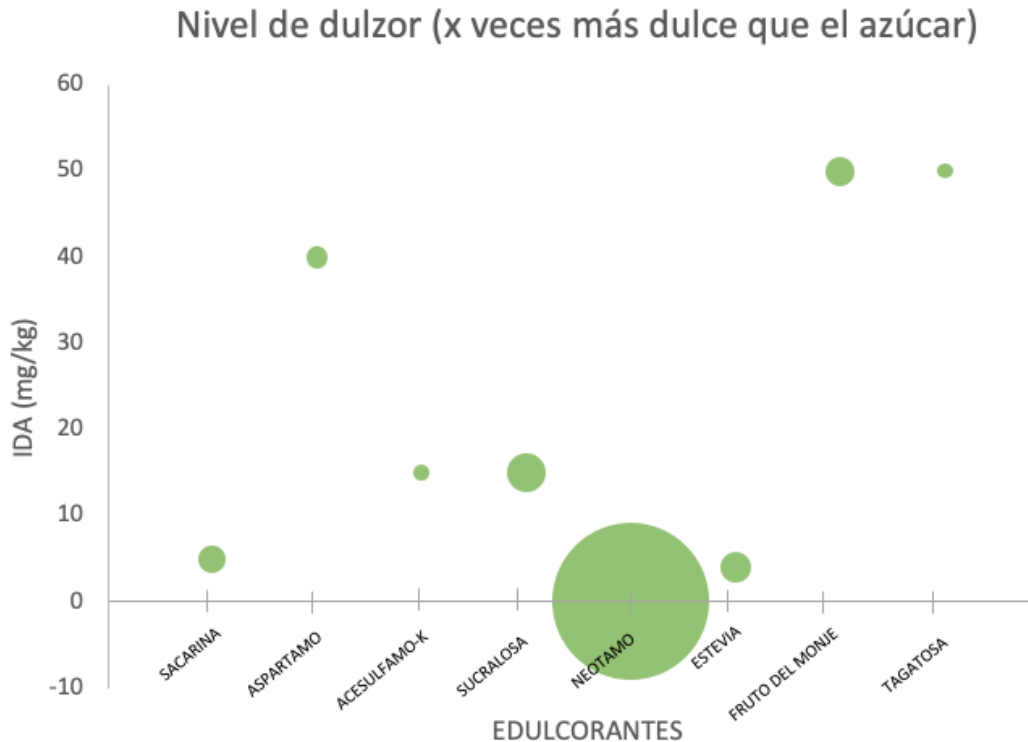
6.6. Relación del consumo de edulcorantes artificiales con la ganancia de peso

En los EEUU, un estudio en el año 2009 declara que un adulto promedio consume más de 300 calorías por día en azúcares agregados. Debido a la relación que existe entre el consumo excesivo de calorías con la obesidad, los edulcorantes artificiales toman un papel importante, aun considerando que las causas de la obesidad son multifactoriales (Grotz & Munro, 2009).

Los alimentos y bebidas que se describen como Splenda, contienen sucralosa e ingredientes alimentarios comunes, siendo esto una mezcla de sucralosa más maltodextrina (1-99%) (Grotz & Munro, 2009).

A continuación se realiza un cruce de información del nivel de dulzor (tamaño de la burbuja) con el IDA determinado por la FDA (eje Y) con el fin de relacionar su nivel de ingesta con el dulzor que entrega cada edulcorantes (Tabla en **Anexo 3**).

Figura 14. Nivel de dulzor e ingesta diaria admisible para cada edulcorante.



Como se puede observar, el neotamo es el edulcorante que presenta mayor nivel de dulzor versus a los otros edulcorantes, sobresaliendo con el tamaño de la burbuja expuesta en la figura 14, al igual que destaca siendo la concentración más baja de IDA permitido para su uso en la industria alimentaria, lo que mantiene correlación con lo estudiado anteriormente puesto que al tener un nivel tan alto de dulzor, genera adicción al sabor dulce en los consumidores, por lo que cada vez buscarán consumir más azúcares y los productos naturalmente dulces como las frutas, sentirán una falta de intensidad (Webb, 2002).

Los productos con IDA más alto detallados en el gráfico son el fruto del monje y la tagatosa, edulcorantes naturales que han sido aprobados por la FDA como alimentos GRAS recientemente, sin embargo, no tienen un IDA especificado, ya que estudios informan solamente beneficios para la salud al momento de consumir estos productos (Partap et al., 2022). El nivel de dulzor se relaciona bastante con el resto de los edulcorantes más comunes y es por esto que la evaluación sensorial de los consumidores no es una limitancia para su utilización a nivel

industrial, pero los altos costos de las tecnologías de extracción impiden una realización a gran escala (Instituto nacional de investigaciones forestales agrícolas y pecuarias., 2015).

7. Tendencias futuras

Si bien, las modificaciones y el constante desarrollo en innovación para edulcorantes alimentarios nacen a raíz de sus beneficios para la salud, los procesos de extracción actuales modifican sus características fisicoquímicas, por lo que algunas técnicas son el secado al vacío, el secado por aspersión o bien los procesos de membrana impulsados por presión (Castro-Muñoz et al., 2022).

Algunas técnicas novedosas para la industria que se aplican en algunos métodos de extracción son la clarificación, la hidrólisis enzimática y la sonicación ya que son técnicas que reducen los costos de producción y tiempo (Castro-Muñoz et al., 2022).

8. Conclusión

Se logra conocer el panorama general sobre el universo de edulcorantes, tanto artificiales como naturales. Se comentan estudios sobre enfermedades crónicas, entre ellas la más mencionada la diabetes tipo II y estudios que relacionen el consumo de edulcorantes con el cáncer de vejiga.

Durante el proceso investigativo se describen los edulcorantes más comunes de la industria alimentaria como la sacarina, el aspartamo, acesulfamo-k, sucralosa, neotamo, estevia, fruto del monje (Monk Fruit) y tagatosa, informando su historia en la industria, su composición y estructura química y sus usos previstos entre otros aspectos.

Actualmente los estudios realizados en ratones muestran algunos efectos adversos como el cáncer de vejiga, sin embargo, la diferencia de metabolismo que existe con los humanos descarta estos resultados de toxicidad para el consumo de la población, razones por lo que la FDA los considera como alimentos GRAS. De la misma manera no ha existido un aumento de enfermedades crónicas en diabéticos, quienes se presumen que consumen mayor cantidad de edulcorantes artificiales, sin embargo, se hace muy difícil estudiar estos efectos ya que existe un consumo directo e indirecto de edulcorantes artificiales por su amplio uso en la industria alimentaria.

Estudios realizados con dosis de consumo muy altos, los cuales no son reales en la dieta, no muestran toxicidad ni un potencial genotóxico de estos edulcorantes, solo se puede atribuir como efecto adverso el bajo poder saciador de algunos edulcorantes artificiales, lo que tiene como efecto secundario el aumento de peso. Por lo tanto, este es un factor que se debe considerar al momento de escoger algún edulcorante artificial o natural.

También se ha incluido en la investigación los beneficios de los edulcorantes naturales, donde destaca la tagatosa con sus efectos de prevención del cáncer, la miel con su actividad antiinflamatoria y antimicrobiana y la miel de maple con su potencial ayuda en el tratamiento del alzheimer.

Las patentes en edulcorantes artificiales dan una protección intelectual, dando una ventaja competitiva a nivel comercial y marketing. Estas patentes deben pasar por un proceso de aprobación para ser vigentes por una cierta cantidad de años.

Las patentes en el rubro alimentario traen bienestar nacional, PIB, vida social, seguridad, crecimiento de empleo y un constante desarrollo, es por esto que la OMS incentiva el desarrollo sostenible en la industria alimentaria, donde las patentes que incluyen procesos que respeten su biodiversidad y medioambiente ganan una ventaja competitiva a nivel comercial.

En cuanto a los usos de los edulcorantes, estos se relacionan estrechamente con la obesidad a nivel mundial, a pesar de que sea un problema multifactorial. Al momento de la producción de alimentos es necesario considerar el nivel de dulzor y el IDA de los edulcorantes, como se muestra en la figura 14. El neotamo es un edulcorante con un nivel de dulzor tan elevado, lo que tiene relación con su baja IDA ya que genera en los consumidores adicción al sabor dulce, necesitando dosis más altas cada vez. Por el contrario, se encuentra el fruto del monje y la tagatosa, edulcorantes naturales que el FDA aún no especifica su IDA ya que los estudios solo muestran efectos positivos de su consumo. Finalmente, los edulcorantes más comunes se encuentran en rangos similares de nivel de dulzor e IDA, por lo que su efecto a nivel de evaluación sensorial para consumidores no tiene diferencias significativas, por lo tanto, los productores deberán escoger según proceso productivo que requieran, evaluando la estabilidad a altas o bajas temperaturas y precio.

9. Anexos

Anexo 1. Infografías Edulcorantes

SACARINA

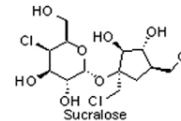
- 300 veces más dulce que el azúcar
- Patentado en 1879
- Aprobado por la FDA en 1970
- Usos: Refrescos, mermeladas, frutas en conservas dulces, cosméticos, pasta dental, enjuague bucal
- Metabolización: Sin absorción, excreción sin cambios por los riñones
- Química: corresponde a una sulfonamida con amoniac



Saccharin

SUCRALOSA

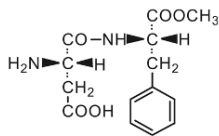
- 600 veces más dulce que el azúcar
- Patentado en 1976
- Aprobado por la FDA en 1998
- Usos: Refrescos, postres, jugos de fruta, gelatina
- Metabolización: Sin absorción, excreción sin cambios
- Química: Molécula de sacarosa con grupo hidroxilo remplazado por átomos de cloro



Sucralose

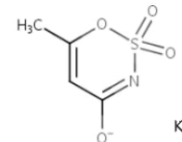
ASPARTAMO

- 200 veces más dulce que la sacarosa
- Patentado en 1965
- Aprobado por la FDA en 1981
- Usos: Refrescos, goma de mascar, dulces, helados, medicamentos, vitaminas.
- Metabolización: Ocurre absorción, es hidrolizado a sus componentes y absorbido en la sangre
- Química: Éster metílico de L-aspartil L-fenilalanina



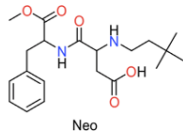
ACESULFAMO-K

- 100 veces más dulce que el azúcar
- Patentado en 1976
- Aprobado por la FDA en 1998
- Usos: Acompaña al aspartamo disminuyendo su amargor.
- Metabolización: Presenta una actividad incompleta de las vías metabólicas
- Química: Corresponde a un dióxido de oxatiazina



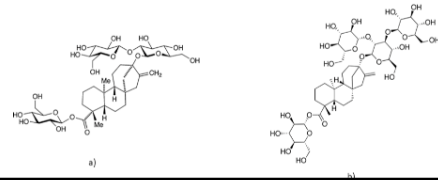
NEOTAMO

- 7000 A 13000 veces más dulce que la sacarosa
- Patentado en 1992
- Aprobado por la FDA en 2002
- Usos: Permitido como edulcorante y potenciador en alimentos en general, excepto en carnes y aves.
- Metabolización: Absorción casi completa en el intestino delgado
- Química: Metil éster



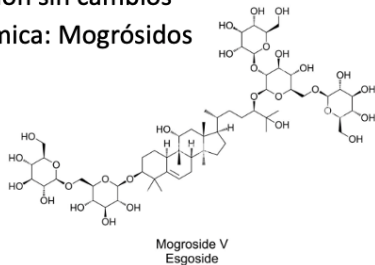
ESTEVIA

- 40 a 450 veces más dulce que la sacarosa
- Patentado en 1899
- Aprobado por la FDA en 2008
- Usos: Refrescos, cereales, dulces y lácteos
- Metabolización: Absorción y metabolización en el hígado, sin absorción
- Química: Glucósidos de esteviol



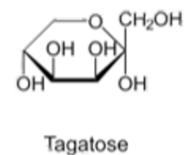
FRUTO DEL MONJE

- 350 veces más dulce que la sacarosa
- Patentado en 1987
- Aprobado por la FDA en 2016
- Usos: Superalimentos, complementos alimenticios
- Metabolización: Sin absorción, excreción sin cambios
- Química: Mogrósidos










TAGATOSA

- 92% más dulce que la sacarosa
- Patentado en 1991
- Aprobado por la FDA en 2020
- Usos: Cereales, mermeladas, lácteos y horneados
- Metabolización: Absorción entre el 15 y 20%
- Química: Hexosa



Anexo 2. Edulcorantes de mesa con venta en el retail en Chile.

Marca	Edulcorante	Producto	Formato
Daily Sweet	Estevia		Líquidos
Daily Sweet	Sucralosa		
Daily Sweet	Sucralosa		
Daily Sweet	Aspartamo		
Daily Sweet	100% estevia		
Daily Sweet	Estevia orgánica		

Biofoods	Alulosa		Líquidos
Biofoods	Tagatosa		
Biofoods	Estevia		
Natura List	Tagatosa		
Natura List	Alulosa		
Natura List	Sucralosa		

Natura List	100% estevia	
Iansa	Estevia	
Iansa	Alulosa	
Iansa	Sucralosa	
Iansa	Agave + sucralosa	
Iansa	100% orgánico	

Líquidos

Biofoods	Alulosa		Polvos
Biofoods	Tagatosa		
Del Alba	Estevia		
Natura List	Tagatosa		
Lakanto	Fruto del monje		
Lakanto	Fruto del monje		

Better Body	Fruto del monje	
Bio – V	Fruto del monje	
Bio – V	Alulosa	
Bio – V	Eritritol	
En Línea	Alulosa	
Iansa	Alulosa	

Polvos

Dambert	Tagatosa		Tabletas
Natura List	Estevia		
Natura List	Sucralosa		
Iansa	Estevia		

Anexo 3. Nivel de dulzor e ingesta diaria admisible (IDA) para cada edulcorante

EDULCORANTE	DULZOR (veces más dulce que el azúcar)	IDA (mg/kg)
SACARINA	300	5
ASPARTAMO	200	40
ACESULFAMO-K	100	15
SUCRALOSA	600	15
NEOTAMO	10000	0,1
ESTEVIA	400	4
FRUTO DEL MONJE	350	50
TAGATOSA	92	50

10. Referencias.

- Alonso, S., Cabrerizo, F. J., Herrera-Viedma, E. & Herrera, F. h-Index: A review focused in its variants, computation and standardization for different scientific fields. *J. Informetr.* **3**, 273–289 (2009).
- Adam, A. M. A., Altalhi, T. A., Saad, H. A., Alsuhaibani, A. M., Refat, M. S., & Hegab, M. S. (2021). Correlations between spectroscopic data for charge-transfer complexes of two artificial sweeteners, aspartame and neotame, generated with several π -acceptors. *Journal of Molecular Liquids*, *333*, 115904. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115904>
- Akaliyski, P., Minkov, M., Li, J., Bond, M. H., & Gehrig, S. (2022). The weight of culture: Societal individualism and flexibility explain large global variations in obesity. *Social Science and Medicine*, *307*(June), 115167. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2022.115167>
- Baptista, S. L., Romani, A., Oliveira, C., Ferreira, S., Rocha, C. M. R., & Domingues, L. (2021). Galactose to tagatose isomerization by the L-arabinose isomerase from *Bacillus subtilis*: A biorefinery approach for *Gelidium sesquipedale* valorisation. *Lwt*, *151*(July). <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.112199>
- Bayram, H. M., & Ozturkcan, A. (2022). Added sugars and non-nutritive sweeteners in the food supply: Are they a threat for consumers? *Clinical Nutrition ESPEN*, (xxxx). <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.03.006>
- Beadle, J. R., Saunders, J. P., & Wajda, T. J. (1991). Process for manufacturing tagatose. U.S. Patent No. US5078796A, (19). Retrieved from <https://patents.google.com/patent/US5078796A/en>
- Becker, S. L., Chiang, E., Plantinga, A., Carey, H. V., Suen, G., & Swoap, S. J. (2020). Effect of stevia on the gut microbiota and glucose tolerance in a murine model of diet-induced obesity. *FEMS Microbiology Ecology*, *96*(6). <https://doi.org/10.1093/femsec/fiaa079>
- Bonilla, J., Vargas, F. C., de Oliveira, T. G., da Aparecida Makishi, G. L., & do Amaral Sobral, P. J. (2015). Recent patents on the application of bioactive compounds in food: A short review. *Current Opinion in Food Science*, *5*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2015.05.012>
- Brar, D. S., Pant, K., Krishnan, R., Kaur, S., Rasane, P., Nanda, V., ... Gautam, S. (2023). A

- comprehensive review on unethical honey: Validation by emerging techniques. *Food Control*, 145(July 2022), 109482. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.109482>
- Brusick, D., Grotz, V. L., Slesinski, R., Kruger, C. L., & Hayes, A. W. (2010). The absence of genotoxicity of sucralose. *Food and Chemical Toxicology*, 48(11), 3067–3072. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.07.047>
- Castro-Muñoz, R., Correa-Delgado, M., Córdova-Almeida, R., Lara-Nava, D., Chávez-Muñoz, M., Velásquez-Chávez, V. F., ... Ahmad, M. Z. (2022). Natural sweeteners: Sources, extraction and current uses in foods and food industries. *Food Chemistry*, 370(August 2021). <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130991>
- Durán Agüero, S., Córdón A., K., & Rodríguez N., M. del P. (2013). Edulcorantes no nutritivos, riesgos, apetito y ganancia de peso. *Revista Chilena de Nutricion*, 40(3), 309–314. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182013000300014>
- Espinosa-Andrews, H., Urías-Silvas, J. E., & Morales-Hernández, N. (2021). The role of agave fructans in health and food applications: A review. *Trends in Food Science and Technology*, 114(June), 585–598. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.06.022>
- Galanakis, C. M., Martinez-Saez, N., Del Castillo, M. D., Barba, F. J., & Mitropoulou, V. S. (2020). *Patented and commercialized applications. Food Waste Recovery: Processing Technologies, Industrial Techniques, and Applications*. INC. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820563-1.00025-1>
- Grotz, V. L., & Munro, I. C. (2009). An overview of the safety of sucralose. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 55(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.05.011>
- Guy, R. C. (2014a). Aspartame. *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*, 1(330), 330–331. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00818-6>
- Guy, R. C. (2014b). Saccharin. *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*, 4, 193–194. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00923-4>
- Hassan, N. H., Cacciola, F., Chong, N. S., Arena, K., Marriott, P. J., & Wong, Y. F. (2022). An updated review of extraction and liquid chromatography techniques for analysis of phenolic compounds in honey. *Journal of Food Composition and Analysis*, 114(July), 104751. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2022.104751>
- Instituto nacional de investigaciones forestales agriclas y pecuarias. (2015). *Ciencia y Tecnología Forestal y Agropecuaria en Tabasco*.

- Journal, T. E. (2004). Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Coumarin. *EFSA Journal*, 2(12), 1–7. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2004.104>
- Lea, I. A., Chappell, G. A., & Wikoff, D. S. (2021). Overall lack of genotoxic activity among five common low- and no-calorie sweeteners: A contemporary review of the collective evidence. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 868–869(April), 503389. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2021.503389>
- Lewis, K., & Tzilivakis, J. (2021). Review and synthesis of data on the potential environmental impact of artificial sweeteners. *EFSA Supporting Publications*, 18(10). <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2021.en-6918>
- Liu, Y., Wang, J., Dou, T., Zhou, L., Guan, X., Liu, G., ... Chen, X. (2022). The liver metabolic features of Mogroside V compared to *Siraitia grosvenorii* fruit extract in allergic pneumonia mice. *Molecular Immunology*, 145(November 2021), 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.03.008>
- María, A., & Lara, E. (2018). Kala monkfruit sweetener.
- Mayhew, D. A., Comer, C. P., & Stargel, W. W. (2003). Food consumption and body weight changes with neotame, a new sweetener with intense taste: Differentiating effects of palatability from toxicity in dietary safety studies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 38(2), 124–143. [https://doi.org/10.1016/S0273-2300\(03\)00074-6](https://doi.org/10.1016/S0273-2300(03)00074-6)
- Miao, Y., Ni, H., Zhang, X., Zhi, F., Long, X., Yang, X., ... Zhang, L. (2022). Investigating mechanism of sweetness intensity differences through dynamic analysis of sweetener–T1R2–membrane systems. *Food Chemistry*, 374(June 2021), 131807. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131807>
- Milasing, N., Khuwijitjaru, P., & Adachi, S. (2023). Isomerization of galactose to tagatose using arginine as a green catalyst. *Food Chemistry*, 398(May 2022), 133858. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.133858>
- Minsal. (2018). Reglamento sanitario de los alimentos Decreto 977-96. *Reglamento Sanitario de Los Alimentos*, 1–200. Retrieved from <http://extwprlegs1.fao.org/docs/pdf/chi9315.pdf> <http://www.diariooficial.interior.gob.cl/media/2013/12/17/do-20131217.pdf>
- Mohammed, F., Warland, J., & Guillaume, D. (2021). A comprehensive review on analytical

- techniques to detect adulteration of maple syrup. *Microchemical Journal*, 164(October 2020), 105969. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.105969>
- Murali, A., Giri, V., Cameron, H. J., Sperber, S., Zickgraf, F. M., Haake, V., ... van Ravenzwaay, B. (2022). Investigating the gut microbiome and metabolome following treatment with artificial sweeteners acesulfame potassium and saccharin in young adult Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 165(May), 113123. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113123>
- Ozuna, C., & Franco-Robles, E. (2022). Agave syrup: An alternative to conventional sweeteners? A review of its current technological applications and health effects. *Lwt*, 162(March). <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.113434>
- Partap, M., Kumar, P., Kumar, P., Pal, P. K., Kumar, D., Warghat, A. R., & Kumar, S. (2022). Fruit derived callus and cell suspension culture as promising alternative sources for mogrosides production in *Siraitia grosvenorii* (Swingle) C. Jeffrey: a zero-caloric natural sweetener. *Journal of Food Composition and Analysis*, 108(June 2021), 104450. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2022.104450>
- Ponta, L., Puliga, G., Manzini, R., & Cincotti, S. (2022). Sustainability-oriented innovation and co-patenting role in agri-food sector: Empirical analysis with patents. *Technological Forecasting and Social Change*, 178(March), 121595. <https://doi.org/10.1016/j.techfore.2022.121595>
- Rocha, M. P., Amorim, J. M., Lima, W. G., Brito, J. C. M., & da Cruz Nizer, W. S. (2022). Effect of honey and propolis, compared to acyclovir, against Herpes Simplex Virus (HSV)-induced lesions: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Ethnopharmacology*, 287(May 2021). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114939>
- Rodrigues, H., Silva, C., & Martel, F. (2022). The effects of aspartame on the HTR8/SVneo extravillous trophoblast cell line. *Reproductive Biology*, 22(3). <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2022.100678>
- Schiffman, S. S., & Gatlin, C. A. (1993). Sweeteners: State of knowledge review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 17(3), 313–345. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(05\)80015-6](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(05)80015-6)
- Shahriar, S., Ahsan, T., Khan, A., Akhteruzzaman, S., Shehreen, S., & Sajib, A. A. (2020). Aspartame, acesulfame K and sucralose- influence on the metabolism of *Escherichia coli*.

- Metabolism Open*, 8, 100072. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2020.100072>
- Susan Cho, & FDA. (2018). GRAS Luo Han Guo, 10–13.
- Tong, Y., Zhai, S., Wang, K., Li, H., & An, Q. (2019). Determination and correlation of solubility and solution thermodynamics of saccharin in different pure solvents. *Journal of Chemical Thermodynamics*, 133, 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2019.02.005>
- Vasconcelos, M. A., Orsolin, P. C., Silva-Oliveira, R. G., Nepomuceno, J. C., & Spanó, M. A. (2017). Assessment of the carcinogenic potential of high intense-sweeteners through the test for detection of epithelial tumor clones (warts) in *Drosophila melanogaster*. *Food and Chemical Toxicology*, 101, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.12.028>
- Vicuña H, I., Vega S, C., Priken F, K., Novik A, V., & Sambra V, V. (2019). Efectos de la ingesta de los edulcorantes estevia y D-tagatosa sobre el metabolismo de la glucosa, ácido úrico y apetito-saciedad. *Rev. Chil. Endocrinol. Diabetes*, 12(4), 208–215. Retrieved from http://revistasoched.cl/4_2019/3.pdf
- Webb, J. A. (2002). 45300 § 140.100, 67(131), 45300–45310.
- Whitehouse, C. R., Boullata, J., & McCauley, L. A. (2008). The Potential Toxicity of Artificial Sweeteners. *Workplace Health and Safety*, 56(6), 251–261. <https://doi.org/10.1177/216507990805600604>
- Yalamanchi, S., Srinath, R., & Dobs, A. (2015). Acesulfame-K. *Encyclopedia of Food and Health*, 35(2012), 1–5. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00001-5>
- Younes, M., Aquilina, G., Engel, K. H., Fowler, P., Fernandez, M. J. F., F€urst, P., ... Castle, L. (2020). Safety of a proposed amendment of the specifications for steviol glycosides (E 960) as a food additive: To expand the list of steviol glycosides to all those identified in the leaves of *stevia rebaudiana bertonii*. *EFSA Journal*, 18(4), 1–32. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6106>
- Yu, Z., & Guo, J. (2022, 4 abril). *Non-caloric artificial sweeteners exhibit antimicrobial activity against bacteria and promote bacterial evolution of antibiotic tolerance*. ScencieDirect. Recuperado 2022, de <https://pdf.sciencedirectassets.com/>