

# TFM Valeria Marin

*por valeria marin gomez*

---

**Fecha de entrega:** 27-sep-2021 04:41p.m. (UTC+0200)

**Identificador de la entrega:** 1656814003

**Nombre del archivo:** ESEU01.20200DXU001805M1102\_111255088\_1045442939\_TFM\_Valeria\_Marin.pdf  
(1.43M)

**Total de palabras:** 14203

**Total de caracteres:** 79838



Universidad Europea de Madrid  
Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos  
Trabajo de fin de Master  
Título: Influencia de los aditivos alimentarios en la microbiota humana  
Autor: Valeria Marín Gómez  
Tutor: Teresa Requena  
Octubre, 2021

## Índice

1. Resumen .....	3
2. Introducción .....	4
3. Justificación .....	5
4. Objetivo .....	5
5. Influencia de los aditivos alimentarios en la microbiota humana .....	5
5.1 La microbiota humana .....	5
5.2 Dieta occidental .....	7
5.3 Alimentos ultraprocesados y aditivos .....	9
5.4 Aditivos y microbiota .....	12
5.4.1 Edulcorantes .....	12
5.4.1.1 Edulcorantes artificiales no nutritivos .....	13
5.4.1.2 Edulcorantes naturales .....	17
5.4.1.3 Edulcorantes bajos en calorías: Polioles .....	17
5.4.2 Emulsionantes .....	20
5.4.3 Colorantes .....	25
5.4.4 Conservantes .....	25
6. Conclusiones .....	26
7. Bibliografía .....	27

## Índice de cuadros, gráficos y figuras

Tabla 1: Clasificación de aditivos alimentarios .....	10
Figura 1: Efecto de los polioles en la microbiota intestinal .....	20
Figura 2: Mecanismo de inflamación intestinal causado por emulsionantes .....	22
Figura 3: Los efectos de carragenanos pueden variar entre individuos con patologías preexistentes .....	24

## 1. Resumen

La microbiota es el conjunto de microorganismos que puebla un hábitat y el presente trabajo se centra en la microbiota intestinal humana. Dentro de los factores que afectan a la microbiota se encuentra la alimentación. En los últimos años predomina la alimentación de baja calidad nutricional, en donde se incluyen alimentos ultraprocesados y con elevado contenido de aditivos. Objetivo: evaluar la influencia de los aditivos alimentarios en la microbiota intestinal humana mediante una revisión bibliográfica que demuestre el conocimiento actual de diferentes estudios científicos sobre esta interacción.

Resultados: Los aditivos se dividen en diferentes categorías, en los edulcorantes, estudios con animales han mostrado un impacto negativo sobre el metabolismo de la glucosa; además el lactitol, la isomaltosa, el xilitol, el maltitol y la estevia han demostrado que provocan cambios en el microbioma intestinal, en algunos casos aumentando el número de bifidobacterias en personas sanas. Los estudios muestran que los emulsionantes, aunque no todos, pueden alterar directamente la microbiota intestinal, promoviendo inflamación intestinal. Pueden alterar la permeabilidad, aumentar la translocación bacteriana y, por lo tanto, activar las vías inflamatorias. En los colorantes como el  $\text{TiO}_2$ , se observa una disminución significativa de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en ratones y en los conservantes, se observó que los aditivos llevaron a la reducción de la diversidad microbiana intestinal.

Conclusión: Existen múltiples aditivos en la industria alimentaria, algunos de estos han mostrado un efecto en la microbiota de animales. Hay muy pocos estudios realizados en seres humanos, algunos son contradictorios y hacen falta ensayos clínicos aleatorizados doble ciego y con placebo, así como estudiar a los diferentes aditivos por separado y en combinación. El reciente conocimiento científico apunta a la necesidad de revisar los requisitos de seguridad de los aditivos alimentarios incorporando la microbiota intestinal en dicha evaluación.

## 2. Introducción

La microbiota humana, definida como el total de todos los taxones microbianos asociados con los seres humanos (bacterias, virus, hongos, protozoos, arqueas), se asocia con los procesos de salud y enfermedad. El desequilibrio microbiano definido como disbiosis conlleva a diversas alteraciones tanto en su composición como en sus funciones y actividades metabólicas que se han relacionado con la enfermedad. En los últimos años, diversos estudios han demostrado la asociación entre la disbiosis de la microbiota y diferentes enfermedades gastrointestinales, afecciones sistémicas como la obesidad, aterosclerosis, diabetes tipo 2, cáncer, enfermedad de Alzheimer, Parkinson, el trastorno del espectro autista, etc.; sin embargo, todavía no se conoce si los cambios en la composición de la microbiota son una causa o consecuencia de la enfermedad. Dentro de los factores que afectan a la microbiota y promueven la disbiosis se encuentran la edad, la ubicación geográfica, el uso de antibióticos y otros medicamentos, las exposiciones ambientales, estilo de vida, la dieta y hábitos alimentarios, entre otros (Rinninella et al., 2019; Schwartz, 2016; Tomova et al., 2019).

A pesar de que hay muchos tipos de microbiota, el presente trabajo se centra en la microbiota intestinal humana. La microbiota intestinal está representada por más de 1000 especies microbianas, que pertenecen principalmente a dos filos: Bacteroidetes y Firmicutes. Según las muestras de heces humanas, en general, los géneros *Bacteroides*, *Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Streptococcus* y los de la familia *Enterobacteriaceae* son los más comunes (Martínez y Segura-Campos, 2019; Rinninella et al., 2019; Tomova et al., 2019).

La comunidad microbiana que se encuentra colonizando el intestino es una combinación única de diferentes tipos y cantidades de microorganismos, entre estos las bacterias han sido las más estudiadas. La dieta es un factor ambiental que influye en la diversidad y funcionalidad de la microbiota intestinal, donde los cambios dietéticos tienen una acción sobre su homeostasis (European Society of Neurogastroenterology & Motility, 2021; Requena et al., 2018).

La evidencia científica ha mostrado que una dieta basada en vegetales parece ser beneficiosa para la salud humana al promover el desarrollo de un sistema microbiano intestinal más diverso. Los carbohidratos no digeribles, que se encuentran en las plantas, aumentan las bacterias del ácido láctico y géneros productores de ácido butírico como *Ruminococcus*, *Eubacterium rectale* y *Roseburia*, y reducen las especies de *Clostridium* y *Enterococcus*, aumentando la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Los polifenoles, también abundantes en los alimentos vegetales y que aportan efectos anti-patógenos, antiinflamatorios y de protección cardiovascular, aumentan los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* intestinales. Sin embargo, la alimentación en general ha ido cambiando con el tiempo debido al crecimiento de la industrialización, acaparando el mercado desde la alimentación infantil hasta la edad avanzada, promoviendo el consumo de alimentos ultraprocesados (AUP) (European Society of Neurogastroenterology & Motility, 2021; Requena et al., 2018; Tomova et al., 2019).

En los AUP predominan diversos aditivos, los cuales se definen como cualquier sustancia que no se consume normalmente como alimento ni como ingrediente para un alimento, independientemente de que tenga o no valor nutritivo. Se necesita que la adición intencionada al alimento sea con fines tecnológicos para mejorar sus propiedades organolépticas. Se puede agregar desde las fases de fabricación hasta el almacenamiento. Esta tendencia da lugar a una disminución del consumo de polisacáridos vegetales (los cuales fomentan un buen desarrollo de

la microbiota) y a la observación de importantes cambios en la composición de la microbiota que puede estar provocando un aumento en las enfermedades no transmisibles en las poblaciones industrializadas (European Commission, 2021; European Society of Neurogastroenterology & Motility, 2021; Requena et al., 2018).

### **3. Justificación**

Actualmente debido al estilo de vida sedentario, la industrialización alimentaria, la globalización y la desregulación del mercado, se ha aumentado el consumo de AUP y por ende de aditivos que constituyen una gran parte de los ingredientes de esos productos, desplazando así una dieta tradicional, abundante en vegetales y alimentos ricos en fibra. La industria alimentaria facilita cada vez más el acceso a alimentos de baja calidad nutricional para la población en general por ser de bajo costo. Los alimentos ultraprocesados son formulaciones listas para el consumo, elaboradas a partir de sustancias refinadas, con una combinación de azúcares simples, sal, grasas y diversos aditivos, por lo que nutricionalmente, no son alimentos recomendados para un consumo abundante, de manera prolongada y constante, ya que pueden aumentar el riesgo de presentar una enfermedad metabólica crónica (Martínez y Segura-Campos, 2019).

Gracias a que han surgido nuevas técnicas independientes de cultivo como la metagenómica y la metataxonómica, se pueden estudiar cada vez mejor y más a profundidad los diferentes elementos de la microbiota. En los últimos años, se ha empezado a describir cómo la microbiota influye en la salud, la gran cantidad de factores que la afectan y la importancia que tiene aún desde antes del nacimiento.

Uno de los temas menos estudiados en el contexto de la microbiota humana representa el estudio sobre el efecto de los aditivos alimentarios en la microbiota intestinal y su influencia en la salud humana. Por lo tanto, el presente trabajo aportará información valiosa sobre cómo influyen los aditivos en la microbiota intestinal y aspectos que todavía faltan por estudiar.

### **4. Objetivo**

Evaluar la influencia de los aditivos alimentarios en la microbiota intestinal humana mediante una revisión bibliográfica que demuestre el conocimiento actual de diferentes estudios científicos sobre esta interacción.

## **5. Influencia de los aditivos alimentarios en la microbiota humana**

### **5.1 La microbiota humana**

La microbiota es el conjunto de microorganismos que están presentes en un entorno definido, hay especies estables y otras variables. La microbiota autóctona incluye virus, bacterias, arqueas y organismos eucariotas y está formada por el conjunto de todas las microbiotas que conforman el cuerpo humano. La más abundante y estudiada es la microbiota intestinal, sin embargo, otras de las más estudiadas son las de la piel, el aparato genitourinario y la glándula mamaria. Su composición es relativamente estable en cada localización, sin embargo, existen variaciones

interindividuales que complican su estudio. Todos tenemos una microbiota única y no se ha podido establecer un parámetro para definir cuál es exactamente la composición ideal de una microbiota sana (European Society of Neurogastroenterology & Motility, 2021; Schwartz, 2016).

La microbiota ejerce múltiples funciones en el organismo que son esenciales para mantener un óptimo estado de salud en el ser humano. Entre las cuales, se destaca el aprovechamiento de nutrientes no digeribles que llegan al intestino grueso casi intactos para ser degradados por la microbiota colónica, lo que da como resultado la liberación de AGCC, principalmente acetato, propionato y butirato. El butirato es la principal fuente de energía de los enterocitos y ayuda a regular funciones críticas del intestino, como la motilidad intestinal, la producción de moco, la sensibilidad visceral, el mantenimiento de la inmunidad y la barrera epitelial. Estos metabolitos microbianos actúan como moléculas de señalización para mantener la homeostasis e integridad epitelial y la cantidad y abundancia relativa de AGCC pueden considerarse biomarcadores de un estado saludable (Adak y Khan, 2019; Schwartz, 2016).

Al mismo tiempo, las comunidades microbianas intestinales también pueden alterar los metabolitos producidos por el huésped, como los ácidos biliares, e incluso pueden modular la eficacia y toxicidad de los fármacos. También sintetizan vitaminas como la vitamina K y vitaminas del complejo B incluyendo biotina, cobalamina, folatos, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, riboflavina y tiamina y algunos aminoácidos, y facilita la absorción de minerales como magnesio, calcio y hierro (Adak y Khan, 2019; European Society of Neurogastroenterology & Motility, 2021; Schwartz, 2016).

La microbiota tiene efectos en el sistema inmunológico contribuyendo al desarrollo, maduración y mantenimiento del sistema inmune, impide el asentamiento de microorganismos patógenos, ya que interfiere en su colonización y produce compuestos antimicrobianos. El metabolismo de la microbiota forma parte del sistema endocrino, a través de la regulación de la secreción de hormonas y la producción de metabolitos como AGCC, triptófano, neurotransmisores y sales biliares secundarias. La microbiota también se relaciona con el sistema nervioso por la comunicación eje intestino-cerebro que hoy se conoce mediante la comunicación bidireccional del cerebro y el intestino a través del nervio vago y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal que explica la influencia de la microbiota, entre otros, en el estado de ánimo y el comportamiento (Adak y Khan, 2019; Schwartz, 2016).

La investigación científica ha identificado tres grupos diferentes de microbiota o enterotipos. Los enterotipos son un tipo de microbiota de acuerdo a la abundancia relativa de 3 géneros, el enterotipo 1 es abundante en el género *Bacteroides*, capaces de derivar energía principalmente de carbohidratos y proteínas a través de la fermentación; el enterotipo 2 es abundante en el género *Prevotella*, degradador de glicoproteínas de mucina; y el enterotipo 3 es abundante en los géneros *Ruminococcus* y *Akkermansia*, ambos degradadores de mucina de la capa mucosa intestinal. Estos enterotipos están relacionados con los tipos de dieta. Una dieta rica en grasa y proteína animal y pobre en fibra se relaciona con el enterotipo 1 (más proinflamatorio y posiblemente relacionado con el mayor riesgo de síndrome metabólico y otras enfermedades crónicas no transmisibles) y, en cambio, una dieta rica en fibra y pobre en grasa y proteína animal se relaciona con el enterotipo 2 (considerado antiinflamatorio y protector) (Requena et al., 2018; European Society of Neurogastroenterology & Motility, 2021; Tomova et al., 2019).

## 5.2 Dieta occidental

La dieta occidental se caracteriza por ser alta en grasas, principalmente saturadas y trans, azúcares añadidos, proteína de origen animal principalmente carnes rojas, granos procesados, alimentos ultraprocesados y una ingesta baja en fibra, verduras, frutas, legumbres, semillas y granos integrales. Este tipo de dietas ha demostrado reducir la diversidad microbiana intestinal, promover el crecimiento de bacterias potencialmente patógenas lo que ocasiona disbiosis, alteración de la función de barrera y permeabilidad y activación proinflamatoria de las células inmunitarias, lo que puede conducir al incremento de la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles (Rinninella et al., 2019).

Martínez et al. (2015) encontraron que los habitantes de regiones no industrializadas de Papúa Nueva Guinea tenían mayor diversidad bacteriana, menor variación interindividual, perfiles de abundancia muy diferentes y linajes bacterianos que eran indetectables en la microbiota fecal de los residentes de Estados Unidos. En una revisión que analiza conjuntos de datos de muestras de heces fecales humanas recolectadas de poblaciones preagrícolas, urbanizadas y tradicionales, los autores concluyeron que la industrialización ha modificado la microbiota intestinal a través de la adquisición y/o pérdida de poblaciones microbianas específicas, lo que potencialmente impacta en la funcionalidad general del microbioma intestinal (Requena et al., 2018).

Una característica de las dietas occidentales es su alto contenido en grasas saturadas. El consumo de una dieta alta en grasas también afecta la modulación de la población bacteriana intestinal, provocando una reducción de hasta un 50% de taxones de *Bacteroides*, *Verrucomicrobia*, *E. rectale*, *Blautia coccoides* y *Bifidobacterium* y un aumento proporcional de Firmicutes y Proteobacteria; además, induce la generación de citocinas proinflamatorias (IL1, IL6 y TNF- $\alpha$ ), favoreciendo la hiperinsulinemia y el almacenamiento excesivo de lípidos en hígado y tejido adiposo. La relación entre el consumo de una dieta alta en grasas con la inflamación de bajo grado y el desarrollo de enfermedades metabólicas, se ha atribuido a la reducción del número de *Bifidobacterium* y a una mayor concentración de endotoxina plasmática (LPS derivado de bacterias Gram-negativas) (Martínez y Segura-Campos, 2019).

Varios estudios en animales describieron una disminución de Bacteroidetes y un aumento de Firmicutes y Proteobacteria en ratones alimentados con una dieta alta en grasas (HFD), específicamente grasas saturadas. Otro estudio mostró una disminución del género *Bifidobacterium* en ratones alimentados con una HFD. También diferentes estudios han demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega-3 son capaces de restaurar la proporción Firmicutes/Bacteroidetes y aumentar los taxones de *Lachnospiraceae*, ambos asociados con una mayor producción del butirato. Sin embargo, hoy en día se ha visto un aumento de la ingesta de AGPI omega-6 y una disminución de la ingesta de AGPI omega-3 en una relación que llega incluso a 10:1 o 20:1. Esta alta proporción de AGPI omega-6/omega-3, se ha relacionado con una mayor permeabilidad de la barrera intestinal y endotoxemia metabólica (Rinninella et al., 2019).

Los datos de estudios en intervención en humanos sugieren que la grasa dietética modula indirectamente la composición de la microbiota intestinal en función de su impacto en la secreción de ácidos biliares. El alto consumo de grasas en la dieta estimula la secreción de ácidos biliares primarios que pueden entrar en el colon donde son metabolizados posteriormente a ácidos

biliales secundarios por la microbiota intestinal. Por lo tanto, una alta ingesta de grasas aumenta los taxones resistentes a la bilis como *Bilophila wadsworthia*, *Alistipes putredinis* y *Bacteroides*. Por otro lado, la ingesta dietética de AGPI omega-3 se ha asociado positivamente con *Lactobacillus* y abundancia de *Bifidobacterium* (Requena et al., 2018).

En otros estudios se observó que los géneros *Bacteroides*, *Turicibacter* y *Bilophila* aumentaron en ratones alimentados con manteca, mientras que *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Akkermansia muciniphila* aumentaron en ratones alimentados con aceite de pescado. El género *Akkermansia* se ha destacado como un mediador potencial del fenotipo inflamatorio y metabólico mejorado de los ratones alimentados con aceite de pescado y para proteger contra la obesidad inducida por la dieta (Requena et al., 2018; Tomova et al., 2019).

De Filippo et al. (2010) realizaron un estudio de niños europeos alimentados con dieta occidental y niños de Burkina Faso (BF) que consumieron una dieta rica en mijo/sorgo y vegetales locales, que contenía, por lo tanto, muy pocos lípidos y proteínas animales, y este reveló que las proteobacterias eran más abundantes en la UE que en los niños BF. Además, la microbiota de los niños BF se enriqueció con *Prevotella* y *Xylanibacter* en comparación con la microbiota de los niños de la UE (Rinninella et al., 2019).

Los efectos de las proteínas sobre la composición de la microbiota varían según el tipo de proteína. El consumo de proteínas de origen animal, particularmente de carnes rojas, puede conducir a un aumento en la abundancia de bacterias anaerobias tolerantes a la bilis como *Bacteroides*, *Alistipes* y *Bilophila*. Estas alteraciones de la microbiota intestinal inducen un aumento de N-óxido de trimetilamina (TMAO), un compuesto conocido por su potencial proaterogénico que desempeña un papel en las enfermedades cardiovasculares. Otro estudio demostró que el consumo de proteínas vegetales aumentaba *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* comensales en el intestino y disminuía *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens* (European Society of Neurogastroenterology & Motility, 2021; Rinninella et al., 2019).

Los carbohidratos, principalmente los carbohidratos accesibles a la microbiota (o MAC, por sus siglas en inglés) que se encuentran en la fibra dietética, desempeñan un papel importante en la configuración de la microbiota intestinal. Sin embargo, los MAC se reducen notablemente en la dieta occidental (alta en grasas y carbohidratos simples y baja en fibra) en comparación con una dieta más tradicional, lo cual ha llevado a la reducción del grado general de diversidad de microbiomas y a una pérdida progresiva de ciertas especies fermentadoras de fibras a lo largo de generaciones sucesivas. Los MAC dietéticos incluyen tanto fibras solubles como almidones resistentes, que los microorganismos intestinales fermentan fácilmente para producir AGCC (European Society of Neurogastroenterology & Motility, 2021; Requena et al., 2018).

La evidencia epidemiológica sugiere que las poblaciones agrarias que consumen dietas ricas en alimentos de origen vegetal y, por lo tanto, más ricas en fibra, pueden contener una mayor diversidad microbiana y una mayor abundancia relativa de *Prevotella* sobre *Bacteroides*. En una revisión sistemática y un metanálisis de estudios sobre el consumo de fibras se informó que el suministro de fibra generalmente da como resultado una mayor abundancia relativa de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en comparación con las dietas bajas en fibra o con placebo (Dahl et al., 2020).

En un estudio transversal reciente, Lin et al. (2019) examinaron la ingesta de fibra dietética de 151 adultos, estimada a partir de cuestionarios de frecuencia alimentaria, y la relación con el microbioma. Una mayor ingesta de fibra de fuentes mixtas se asoció con una mayor abundancia

de *Lachnospira* y *Faecalibacterium* y una menor abundancia de *Actinomyces*, *Odoribacter* y *Oscillospira*. A nivel de especie, la abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii* se incrementó con una mayor ingesta de fibra, mientras que *Eubacterium dolichum* y *Bacteroides uniformis* fueron menores (Dahl et al., 2020).

Por otro lado, una dieta basada en el consumo de grasas mono y poliinsaturadas, polifenoles y otros antioxidantes, alta ingesta de fibra prebiótica y carbohidratos de bajo índice glucémico, frutas, verduras y un mayor consumo de proteínas vegetales que proteínas animales como en la dieta mediterránea, está asociada con una mayor diversidad microbiana, estimulando la producción de AGCC. Los recuentos más altos de bifidobacterias y mayor contenido de AGCC se relacionaron con un mayor consumo de nutrientes de origen vegetal, como proteínas vegetales y polisacáridos (Rinninella et al., 2019).

Los datos del American Gut Project han revelado que la diversidad de vegetales que consume una persona está asociada con la diversidad microbiana. Consumir más de 30 tipos de plantas por semana y consumir más verduras y frutas se asoció con una mayor abundancia de ácido linoleico conjugado, que generalmente se relaciona con una reducción de la inflamación y las enfermedades cardiovasculares, y una reducción de ciertos genes de resistencia a los antibióticos (European Society of Neurogastroenterology & Motility, 2021).

Además, Martínez et al. (2013) encontraron una asociación positiva entre la diversidad alfa, o riqueza microbiana individual, y la ingesta de frutas y verduras a largo plazo. Al igual que agregar cebada integral, arroz integral o una mezcla de los dos primeros a la dieta de los participantes voluntarios resultó en un aumento en la diversidad microbiana (Tomova et al., 2019).

### **5.3 Alimentos ultraprocesados y aditivos**

A los AUP, se les debe prestar especial atención, en primer lugar, porque la relación entre el procesamiento de los alimentos y el impacto negativo en la salud ha ido aumentando. Las grasas trans industriales, por ejemplo, son un factor importante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (EVC). En segundo lugar, nos encontramos con un aumento de suministros alimentarios por parte de las grandes empresas, donde los vendedores minoristas especializados han sido desplazados, por ejemplo las frutas y verduras. Vemos muchos más productos empaquetados en los supermercados y su venta disponible las 24 horas y de fácil acceso. También, la cocina casera ha disminuido en comparación con el aumento de servicios de comida rápida (Monteiro et al., 2017).

La clasificación NOVA, la cual es un sistema de clasificación de los alimentos en base a su grado de procesamiento toma la naturaleza, el alcance y el propósito del procedimiento industrial para agrupar a los alimentos. Se identifica el procesamiento dependiendo de los procesos físico, biológico, y químico utilizados después de separarlo de la naturaleza y antes de ser consumidos. De acuerdo a las características del alimento se clasifican en cuatro grupos. El grupo 4 corresponde a los AUP que tienen como propósito principal ser duraderos, listos para el consumo, atractivos, con sabores intensos, de bajo costo y son generalmente envasados de forma atractiva con un comercio intensivo. Se incluyen ingredientes como azúcares, aceites, grasas, sal, como los que se incluyen en la categoría de alimentos procesados. Pero los AUP, también incluyen otras fuentes de energía extraídos de otros alimentos como caseína, lactosa, gluten, etc. También, incluyen ingredientes como aceites hidrogenados o esterificados, proteínas

hidrolizadas, maltodextrina, jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, etc (Monteiro et al., 2017).

Por último, en este tipo de productos se encuentran múltiples aditivos alimentarios, los cuales son sustancias que se agregan a los alimentos para mantener o mejorar las propiedades organolépticas de los alimentos como su seguridad, frescura, sabor, textura o apariencia para cumplir el objetivo de preservar la calidad nutricional de los alimentos, mejorar la estabilidad de los mismos o hacerlos más atractivos. Incluye cualquier sustancia utilizada en la producción, procesamiento, tratamiento, envasado, transporte o almacenamiento de alimentos. Estos aditivos incluyen colorantes, estabilizadores de color y sabor, conservantes, potenciadores de sabor, edulcorantes sin azúcar, antiespumantes, emulsionantes y aglutinantes entre muchos otros (FAO y OMS, 2019; IFIC y FDA, 2018; Martínez y Segura-Campos, 2019).

El uso de aditivos alimentarios está justificado únicamente si tiene alguna ventaja, no pone en riesgo la salud de los consumidores y cumple una o más de las funciones tecnológicas establecidas por el Codex y los requisitos de que se conserve la calidad nutricional del alimento; que se proporcionen los ingredientes necesarios para alimentos que son fabricados para consumidores específicos que tienen necesidades de alimentación especiales; que aumenten la calidad de conservación, la estabilidad del alimento o mejoren sus propiedades organolépticas, sin que se alteren la naturaleza o calidad del alimento o que engañen al consumidor y que sean de ayuda desde la fabricación hasta el transporte y almacenamiento del alimento sin que el aditivo se utilice para cubrir prácticas no higiénicas. Sin embargo, se deben respetar las buenas prácticas de fabricación que incluyen que la cantidad de aditivo que se añada al alimento se debe limitar a la dosis mínima necesaria para que se obtenga el efecto deseado que se busca (FAO y OMS, 2019).

El Comité Mixto de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) es el organismo internacional responsable de evaluar la seguridad de los aditivos alimentarios. Solo se pueden utilizar los aditivos alimentarios que se hayan sometido a una evaluación de inocuidad por la JECFA y que no presenten un riesgo para la salud de los consumidores, además de establecerse niveles máximos de uso (World Health Organization, 2018).

En la Unión Europea, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) es la encargada de valorar la seguridad de los aditivos alimentarios. En cada expediente se debe recoger la identificación química del aditivo, su proceso de fabricación, los métodos de análisis utilizados, la reacción y los efectos de la sustancia en cuestión en los productos alimenticios, la necesidad de su empleo, los usos propuestos y los datos toxicológicos (European Commission, 2021). La Norma del Codex Alimentarius CAC/GL 36-1989 clasifica a los aditivos alimentarios de acuerdo a su funcionalidad de la siguiente manera (Tabla 1).

**Tabla 1: Clasificación de aditivos alimentarios (Blekas, 2016)**

Reguladores de la acidez	Controlan la acidez o alcalinidad del alimento.
Antiaglutinantes	Reducen la tendencia de los componentes alimentarios a adherirse entre sí.
Agentes antiespumantes	Previenen o reducen la formación de espuma.

Antioxidantes	Prolongan la vida útil de los alimentos al brindar protección contra el deterioro causado por la oxidación.
Agentes blanqueadores	Decoloran alimentos (excepto harina).
Agentes de carga	Aumentan el volumen de un alimento sin tener una contribución significativa a su valor energético.
Agentes carbonatantes	Proporcionan carbonatación en un alimento.
Portadores	Disuelven, diluyen, dispersan. Modifican físicamente un aditivo alimentario sin alterar su función para facilitar su manipulación, aplicación o uso.
Colorantes	Agregan o restauran el color en un alimento.
Agentes de retención de color	Estabilizan, retienen o intensifican el color de un alimento.
Emulsionantes	Forman o mantienen una uniformidad.
Sales emulsionantes	Reorganizan las proteínas para evitar la separación de grasas durante la fabricación de alimentos procesados.
Agentes reafirmantes	Fortalecen la estructura de los alimentos para mantenerlos firmes y crujientes.
Agentes de tratamiento de la harina	Agregan a la harina o la masa para mejorar su calidad o color de horneado.
Potenciadores del sabor	Mejoran el sabor y/o el olor existente de un alimento.
Agentes espumantes	Permiten formar o mantener una dispersión uniforme de una fase gaseosa en un alimento líquido o sólido.
Agentes gelificantes	Dan textura a los alimentos mediante la formación de un gel.
Agentes de glaseado	Cuando se aplican a la superficie externa de un alimento, imparten un aspecto brillante o proporcionan una capa protectora.
Humectantes	Evitan que los alimentos se sequen al contrarrestar el efecto de una atmósfera seca.
Gases de envasado	Se colocan en un recipiente antes, durante o después de su llenado con un alimento con la intención de protegerlo.
Conservantes	Prolongan la vida útil de los alimentos al proteger contra el deterioro causado por microorganismos.
Agentes leudantes	Liberan gas, por lo que aumentan el volumen de una masa.
Estabilizadores	Mantienen una dispersión uniforme de dos o más componentes.
Edulcorantes	Proporcionan un sabor dulce a un alimento.
Espesantes	Aumentan la viscosidad del alimento.

La Comisión del Codex Alimentarius establece normas sobre el etiquetado de alimentos y obliga a los fabricantes de alimentos a indicar qué aditivos se encuentran en sus productos. En la Unión Europea existe una legislación que rige el etiquetado de aditivos alimentarios de acuerdo con un conjunto de "números E" predefinidos (World Health Organization, 2018).

Existe una base de datos en línea de la norma general del Codex para los aditivos alimentarios (GSFA), la cual establece las condiciones en las que se pueden utilizar aditivos alimentarios autorizados en todos los alimentos. Se pueden buscar las disposiciones por aditivo

alimentario, por clase funcional, así como por categoría de alimentos. Existen múltiples aditivos que se utilizan en la industria de alimentos, algunos de los más utilizados son nitritos y nitratos específicamente nitrito de sodio, lecitina, glutamato monosódico, goma guar, carragenina, colorantes artificiales como color caramelo, edulcorantes como aspartamo, eritritol, acesulfamo K, sucralosa, entre otros (World Health Organization, 2018).

Los aditivos alimentarios se estudian, regulan y controlan estrictamente. Todos están sujetos a una revisión continua de la seguridad a medida que la comprensión científica y los métodos de prueba continúan mejorando. En este sentido, en los últimos años se ha empezado a observar que los aditivos alimentarios pueden tener un impacto en la composición de la microbiota intestinal (IFIC y FDA, 2018).

## **5.4 Aditivos y microbiota**

### **5.4.1 Edulcorantes**

El consumo de edulcorantes ha aumentado en los últimos años para sustituir al azúcar blanca, debido a su contenido menor o incluso nulo de calorías, su capacidad para producir un dulzor más alto que el azúcar de mesa y su bajo costo (Cao et al., 2020).

Los edulcorantes incluyen edulcorantes no nutritivos (NNS), que tienen una intensidad edulcorante alta, como acesulfamo K (ace-K), advantame, aspartamo, sal de aspartamo-acesulfamo, ciclamato, neohesperidina dihidrocalcona, neotame, sacarina, glucósidos de esteviol (incluidos 10 glucósidos diferentes), sucralosa y taumatina. Edulcorantes bajos en calorías (LCS), como polioles o alcoholes de azúcar que incluyen eritritol, hidrolizados de almidón hidrogenado (a veces enumerados como jarabe de maltitol, jarabe de glucosa hidrogenado, poliglicitol, poliglucitol o simplemente HSH), isomalta, lactitol, maltitol, manitol, sorbitol y xilitol. Por último, los naturales como la estevia (Plaza-Díaz et al., 2020).

Estudios recientes han demostrado que el consumo de NNS puede alterar el microbioma intestinal, resultando en alteración intestinal e inflamación, favoreciendo el desarrollo del síndrome metabólico. Como resultado de las múltiples condiciones de salud negativas asociadas con la ingesta excesiva de azúcar, ha habido un aumento en el consumo de NNS como alternativa (Roca-Saavedra et al., 2018).

En una revisión de estudios experimentales y ensayos clínicos se observaron modificaciones en la microbiota intestinal después de la administración de algunos edulcorantes (especialmente los NNS) a partir de datos recopilados en 172 individuos seleccionados al azar. Los autores encontraron correlaciones positivas entre el consumo de NNS y la familia *Enterobacteriaceae*, la clase Deltaproteobacteria y el filo Actinobacteria. En otro estudio, 31 adultos completaron un registro de alimentos de 4 días y proporcionaron una muestra fecal el quinto día. Su microbiota intestinal se analizó mediante pirosecuenciación y se observó que los perfiles de abundancia no se asociaron con el consumo de edulcorantes. Sin embargo, la diversidad bacteriana general varió entre consumidores y no consumidores de edulcorantes (Ruíz-Ojeda et al., 2019).

Se encontró en un estudio que una dieta enriquecida con NNS podría estar asociada con una reducción en la producción de butirato en adultos con obesidad mórbida. Además analizaron hígados de ratón después de 6 meses de administración de sacarina, y observaron una

inflamación hepática significativa, con una expresión génica elevada de TNF- $\alpha$  en el hígado de ratones tratados con sacarina en comparación con el grupo control, esta expresión de TNF- $\alpha$  puede inducir daño celular y respuestas inflamatorias (Rinninella et al., 2020).

#### 5.4.1.1 Edulcorantes artificiales no nutritivos

Los edulcorantes artificiales no nutritivos más estudiados son:

##### a) Acesulfamo K

El acesulfamo K tiene una Ingesta Diaria Admisible (IDA) de 15 mg/kg de peso corporal. Este disminuye la fermentación de glucosa por la microbiota cecal en ratas Cara, lo que sugiere que los edulcorantes podrían afectar los sistemas de transporte de glucosa. La cantidad mínima de acesulfamo K ingerida, su rápida absorción y excreción urinaria hacen que la concentración de edulcorante que llega a las bacterias colónicas sea insignificante, por lo que es muy improbable que tenga un efecto directo sobre la microbiota colónica. Un estudio realizado por Uebanso et al. (2017) en ratones que recibieron agua destilada y 15 mg/kg de acesulfamo K durante 8 semanas mostró que las bacterias totales, Firmicutes, Bacteroidetes y ciertos géneros eran similares entre los 2 grupos, estableciendo que el consumo de acesulfamo K tenía pocos efectos sobre la microbiota intestinal en ratones. Por el contrario, Bian et al. (2017) en otro estudio encontró lo opuesto, ya que se observó que el consumo de acesulfamo K durante 4 semanas perturbó la microbiota intestinal de ratones CD-1. En los ratones machos tratados con acesulfamo K, el peso corporal aumentó significativamente y la abundancia relativa de *Bacteroides*, *Anaerostipes* y *Sutterella* aumentó significativamente. Por el contrario, en ratones hembra, no hubo cambios significativos en el peso corporal, pero disminuyeron varios metabolitos bacterianos como 2-oleotriglicérido, el ácido succínico y el ácido D-láctico. Mientras que *Oxalobacteraceae*, *Clostridium*, *Lactobacillus* y *Ruminococcaceae* disminuyeron, *Mucispirillum* aumentó. Además, se incrementó la expresión de genes implicados en la síntesis de lipopolisacárido. Sin embargo, se utilizó una dosis de 37.5 mg/kg, la cual es más del doble de la recomendación de consumo y una muestra muy pequeña de 10 ratones, por lo que los resultados se podrían considerar irrelevantes (Cao et al., 2020; Ruíz-Ojeda et al., 2019).

Roediger (1980) realizó un estudio transversal en 31 seres humanos con dosis de 1.7 a 33.2 mg/día por 4 días y tampoco mostró modificaciones en la microbiota intestinal ni diferencias significativas por sexo, no se informó un aumento de la abundancia bacteriana, pero disminuyó la diversidad bacteriana, en comparación con las de los no consumidores. Sin embargo, en otro estudio, se observó un aumento de Firmicutes y una disminución de *A. muciniphila*. Por lo tanto, los resultados son contradictorios y dependen de la dosis empleada (Cao et al., 2020; Plaza-Díaz et al., 2020).

##### b) Aspartamo

El aspartamo es un éster metílico de un dipéptido que sufre una hidrólisis enzimática en la luz gastrointestinal y en las células de la mucosa intestinal, de modo que no entra en la circulación general, por lo que como molécula intacta no puede interactuar directamente con la microbiota colónica. Su IDA es de 40 mg/kg de peso. Es complicado comprender cómo el aspartamo influye en la microbiota intestinal porque se hidroliza completamente en fenilalanina, metanol y ácido aspártico en el intestino y se absorbe en el intestino delgado. Un análisis metabólico mostró

que el aspartamo se metabolizó rápidamente y se relacionó con la producción de AGCC, especialmente con la producción de propionato. Se observaron cambios en la composición microbiana en animales que recibieron aspartamo; el total de bacterias y la abundancia de enterobacterias y *Clostridium leptum* aumentaron (Cao et al., 2020; Ruíz-Ojeda et al., 2019).

De acuerdo con hallazgos previos, se demostró que 8 semanas de exposición al aspartamo en una dosis equivalente a sujetos humanos que consumían 2-3 refrescos dietéticos por día, perturbaba la microbiota intestinal, observándose una reducción de *Lactobacillus* y *Bacteroides* y resultaba en niveles elevados de glucosa en ayuno y tolerancia a la insulina alterada en ratas. Además, en otro estudio realizado por Palmnäs et al. (2014), se observaron los efectos del aspartamo en dosis bajas (5-7 mg/kg peso corporal/ día) por 8 semanas sobre el metabolismo y la microbiota intestinal en ratas con y sin obesidad inducida por la dieta. Encontraron que el número de *Clostridium leptum* y *Enterobacteriaceae* aumentó debido a la ingesta de aspartamo, y la abundancia relativa de *Roseburia* aumentó en ratas obesas inducidas por la dieta. En comparación con el grupo control de ratas obesas, la composición de la microbiota intestinal en las ratas obesas con ingesta de aspartamo mostró un aumento de bacterias totales, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Clostridium leptum* y *Enterobacteriaceae*. La ingesta de aspartamo aumenta el nivel circulatorio de propionato y la gluconeogénesis, lo que puede provocar hiperglucemia. Sin embargo, no fueron iguales el consumo de agua y alimentos. En otro estudio realizado por Suez et al. (2014) en ratones con una dosis de 1333 mg/kg de peso durante 11 semanas no se reportaron efectos en la microbiota; sin embargo, la respuesta glucémica en el grupo de aspartamo fue significativamente más alta que en el grupo de control y esta tolerancia a la glucosa está asociada con los cambios en la composición y función de la microbiota intestinal, incluida la disminución de la abundancia de Clostridiales y el aumento de la abundancia de Bacteroides. Sin embargo, la dosis fue 30 veces más alta que la IDA (Cao et al., 2020; Roca- Saavedra et al., 2018).

También en un estudio reciente (Nettleton et al. 2020) realizado en ratas hembras Sprague Dawley sometidas a un alto contenido de grasa/sacarosa (HFSD) y un HFSD + aspartamo (5-7 mg/kg HFSD + stevia (2-3 mg/kg) en la dieta, mostró un aumento de la grasa corporal en la descendencia al destete después del consumo materno de aspartamo y stevia. Las concentraciones de *A. muciniphila* y enterobacterias fueron mayores en las madres en comparación con sus crías. Con respecto a la microbiota cecal, se encontró una abundancia reducida de Enterococcaceae y *Enterococcus* y una abundancia aumentada de *Clostridium* cluster IV en el grupo de aspartamo. Además, el trasplante fecal de la descendencia a ratones libres de gérmenes produjo una microbiota intestinal alterada, lo que provocó un deterioro de la adiposidad y la tolerancia a la glucosa. Sin embargo, se sabe que los factores dietéticos son determinantes clave de la composición de la microbiota intestinal y las diferencias tanto en la ingesta calórica total como en el tipo de alimento consumido pueden dar lugar a una composición microbiana diferente. Por lo tanto, la microbiota intestinal podría haberse visto alterada por un menor consumo de fibra, proteínas, grasas e hidratos de carbono (Plaza-Díaz et al., 2020).

#### c) Ciclamato

Su IDA es de 11 mg/kg de peso corporal. Se han realizado algunos estudios que fueron criticados por sus diseños y dosis empleadas. Otros estudios no encontraron ningún cambio taxonómico en la microbiota fecal cultivada en un sistema in vitro después de la administración

de ciclamato. La presencia de ciclamato disminuyó la fermentación de glucosa por parte de la microbiota en ratas Cara y no hay datos disponibles sobre los efectos del ciclamato en la microbiota intestinal de los seres humanos (Cao et al., 2020; Ruíz-Ojeda et al., 2019).

#### d) Sacarina

La sacarina posee la IDA más baja de todos los NNS (5 mg/kg de peso corporal). Se probó el efecto de la sacarina al 7.5% sobre las poblaciones microbianas aeróbicas y anaeróbicas de ciegos de rata durante 10 días en un estudio realizado por Anderson et al. (1980). Las ratas consumieron 90 mg de sacarina, que se detectó en el contenido cecal al final de la intervención. La presencia de sacarina no alteró el número total de microorganismos anaeróbicos. La administración de sacarina inhibió el crecimiento de 6 cepas bacterianas (3 especies de *Lactobacillus* y 3 cepas de *Escherichia coli*) aisladas del contenido del intestino delgado en ratas que recibieron una dosis de 2.5% de sacarina. En el estudio realizado por Bian et al. (2017), se observó que los ratones tratados con 0.3 mg de sacarina/ml (una dosis equivalente a la IDA para humanos aprobada por la FDA) durante 6 meses presentaron una mayor expresión de TNF- $\alpha$ , la abundancia relativa de *Corynebacterium*, *Akkermansia*, *Oscillospira*, *Jeotgalicoccus* y *Sporosarcina* aumentó, mientras que *Ruminococcus* y *Anaerostipes* disminuyeron a los tres meses. A los seis meses *Turicibacter*, *Roseburia* y *Corynebacterium* aumentaron, mientras que *Dorea*, *Adlercreutzia* y *Ruminococcus* disminuyeron. En un estudio de modelo in vitro (Vamanu, et al, 2019), la sacarina produjo un aumento de *Bifidobacterium* y una disminución en el número de especies de Firmicutes, directamente correlacionada con el nivel de AGCC. A grandes dosis la sacarina modifica la microbiota intestinal, específicamente en ratones con respuestas glucémicas alteradas (Cao et al., 2020; Plaza-Diaz et al., 2020; Ruíz-Ojeda et al., 2019).

Suez et al. (2014) realizaron un estudio en siete adultos sanos en un ensayo de intervención y se observó que después de una semana de consumo de sacarina, algunas personas (respondedores, 4/7) tenían intolerancia a la glucosa, mientras que otros (no respondedores, 3/7) no experimentaron cambios en los niveles de glucosa en sangre. Cuando la microbiota fecal de los respondedores se trasplantó a ratones libres de gérmenes, el tamaño de la población de *Weissella* y *Bacteroides fragilis* aumentó, mientras que la abundancia relativa de *Candidatus Arthromitus* disminuyó. Además, se observó una intolerancia significativa a la glucosa (Cao et al., 2020).

En otro estudio realizado por Nogueira et al. (2019) se prepararon cuatro dietas: dieta control, que contenía 5% de celulosa; dieta que contenía un 5% de fibra y una mezcla prebiótica; dieta con 0.02% de sacarina y eugenol y 5% de una mezcla de fibra y prebióticos más 0.02% de sacarina y eugenol. El uso de sacarina no afectó la riqueza de especies medida por la diversidad alfa ni alteró las proporciones de filos bacterianos. No se observaron cambios en las comunidades microbianas fecales, por lo que se necesitan más estudios para confirmar estos efectos de la sacarina utilizando diferentes concentraciones y modelos animales (Plaza-Diaz et al., 2020).

#### e) Sucralosa

La IDA de la sucralosa es de 15 mg/kg de peso corporal. El primer estudio que evaluó la sucralosa en la microbiota intestinal se realizó por Abou-Donia et al. (2008) con el uso de muestras fecales de ratas Sprague-Dawley que recibieron el edulcorante durante 12 semanas y se observó que el consumo de sucralosa disminuyó el número total de bacterias anaeróbicas y

aeróbicas, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* y *Clostridium*. La administración de 15 mg de sucralosa/kg afectó la abundancia relativa del grupo XIVA de *Clostridium* en ratones. Más recientemente (Bian et al., 2017), la administración de sucralosa en ratones machos C57BL/6J durante seis meses produjo modificaciones en la microbiota intestinal en 14 géneros. A los tres meses de ingesta, la abundancia relativa de *Ruminococcus* aumentó, mientras que la de *Bacillales*, *Peptostreptococcaceae*, *Ruminococcus*, *Staphylococcus* y *Anaerostipes* disminuyó. A los seis meses aumentó la abundancia relativa de *Christensenellaceae*, *Clostridiaceae*, *Akkermansia*, *Roseburia* y *Turicibacter*, mientras que disminuyó la de *Erysipelotrichaceae*, *Dehalobacterium*, *Streptococcus* y *Ruminococcus* (Cao et al., 2020; Ruíz-Ojeda et al., 2019).

Además, en un estudio la sucralosa provocó una disminución en el número de especies de Firmicutes y en otro encontraron que Firmicutes se duplicó, incluidas las familias de *Clostridiales* *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae* en las crías de ratones. El estudio de Thomson et al. (2019) realizado en humanos examinó el efecto a corto plazo del consumo de sucralosa sobre la homeostasis de la glucosa y el microbioma intestinal en voluntarios varones sanos. Los autores concluyeron que no se produjeron cambios en el microbioma intestinal debido a la ingesta de sucralosa. Por el contrario, el estudio de Golonka et al. (2019) mostró un aumento en la abundancia de bacterias proinflamatorias como *Turicibacter*, que se asoció con inflamación hepática, después de la administración de sucralosa. Una publicación reciente evaluó el efecto a corto plazo del consumo de sucralosa sobre el control glucémico y su interacción con la microbiota intestinal (comparación antes y después de la intervención mediante secuenciación del gen ARNr 16S en individuos sanos). Este estudio concluyó que el consumo de altas dosis de sucralosa (75% de la IDA) durante 7 días no alteró el control glucémico, la resistencia a la insulina o el microbioma intestinal a nivel del filo (Plaza-Díaz et al., 2020).

Sin embargo, la ingesta de Splenda durante seis semanas en agua potable, a una dosis alta (3.5 mg/ml) promovió disbiosis del microbioma intestinal y la acumulación de proteobacterias tanto en ratones SAMP como en su cepa de ratón de control libre de ileítis parental AKR/J en el estudio de Rodríguez-Palacios et al. (2018). Otro estudio en donde expusieron a ratas macho Sprague-Dawley a diferentes dosis de Splenda durante doce semanas, se observó que incluso a dosis bajas, la abundancia relativa de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides* en ratones disminuyó, y la ingesta de dosis altas provocó una reducción del total de bacterias aerobias y Clostridia. Sin embargo, la Splenda contiene otros componentes como la maltodextrina que pudieron haber impactado en el estudio, además de que no se reportó cómo fue la dieta de los animales en estudio (Cao et al., 2020; Laudisi et al., 2019).

#### f) Neotame

Es un edulcorante artificial obtenido por alquilación reductora del aspartamo con IDA de 2mg/kg de peso. Se utiliza en combinación con otros edulcorantes en salsas, bebidas de ácido láctico, té de limón y refrescos. No se ha informado de toxicidad en ratones y otros animales experimentales alimentados con neotame. Se ha estudiado el efecto de la ingesta de neotame sobre la microbiota intestinal en ratones machos CD-1. Después de cuatro semanas con una dosis de 0.75 mg/kg/ día en una muestra de 10 ratones, se observó un aumento significativo de Bacteroidetes y una disminución significativa de Firmicutes en ratones alimentados con neotame. Sin embargo, no hay muchos estudios al respecto para conocer el impacto en la microbiota (Cao et al., 2020).

#### 5.4.1.2 Edulcorantes naturales

Los edulcorantes naturales cuentan con pocos estudios que asocian su consumo con cambios en la microbiota intestinal. Los extractos de estevia, tienen la mayor evidencia sobre los efectos en la composición de la microbiota intestinal (Ruíz-Ojeda et al., 2019).

##### a) Estevia

Diferentes estudios in vitro han investigado cómo se metabolizan los componentes del extracto de estevia. Los datos muestran que la microbiota (no se encontraron diferencias entre humanos y ratas) es capaz de degradar los componentes principales, esteviósido y rebaudiósido A, a esteviol. Por lo tanto, ni el esteviósido ni el rebaudiósido A se absorben en el tracto gastrointestinal superior. Los *Bacteroides* son el grupo de bacterias más eficaz para hidrolizar el esteviósido y el rebaudiósido A en esteviol. Se probaron otros grupos bacterianos, pero ninguna de las bacterias probadas pudo hidrolizar y usar glicósidos de esteviol como sustrato utilizable. Además la incubación de 24 horas de bacterias fecales de voluntarios con esteviósido y rebaudiósido A causó una ligera alteración de la composición de la microbiota humana, ya que el esteviósido inhibe débilmente las bacterias anaeróbicas, mientras que el rebaudiósido A inhibe débilmente las bacterias aeróbicas, en particular las coliformes (Ruíz-Ojeda et al., 2019).

A pesar de que los glucósidos de esteviol interactúan con la microbiota colónica, no hay estudios que indiquen que estos compuestos puedan afectar negativamente a las bacterias. Un estudio reciente (Vamanu et al., 2019) mostró que la incubación de esteviol en el sistema GIS1-fase 2, un sistema in vitro que simula el ecosistema microbiano intestinal humano, redujo el nivel de amonio y *Bifidobacterium* y ejerció una influencia negativa en el perfil fermentativo, lo que resultó en un pH y una proporción de AGCC más altos. En general, la stevia parece modificar la microbiota intestinal; sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar sus efectos específicos (Plaza-Díaz et al., 2020).

#### 5.4.1.3 Edulcorantes bajos en calorías: Polioles

Los polioles son un grupo específico de compuestos que se utilizan como aditivos alimentarios. La FDA, el Codex Alimentarius y la EFSA han aprobado 8 polioles: eritritol, hidrolizados de almidón hidrogenado, isomaltosa, lactitol, maltitol, manitol, sorbitol y xilitol, para poder ser utilizados como edulcorante. Las dosis moderadas de polioles aumentan la cantidad de bifidobacterias en los microbiomas de individuos sanos y, por lo tanto, pueden beneficiar como prebióticos. Sin embargo, los datos se limitan a personas con enfermedades intestinales, por lo que es importante conocer el impacto de su consumo en la microbiota intestinal de personas sanas y con alguna enfermedad (Ruíz-Ojeda et al., 2019).

##### a) Eritritol

El eritritol se absorbe rápidamente en el intestino delgado por difusión pasiva, se dispersa ampliamente a través de los tejidos con un metabolismo mínimo y, finalmente, se excreta en la orina. Por lo tanto, el eritritol no afecta las concentraciones plasmáticas de glucosa o insulina ni la microbiota intestinal. La reducida cantidad de eritritol que llega al colon podría ser la explicación de la falta de evidencia de los efectos del eritritol en la microbiota intestinal. No obstante, un

estudio in vitro reciente (Mahalak et al., 2020) demostró que dosis bajas de eritritol (25 µg/mL, 50 µg/mL, 100 µg/mL) no ejercieron ningún efecto sobre el crecimiento de bacterias y no tuvo impacto en la diversidad alfa y beta ni la composición de la comunidad microbiana del intestino humano; sin embargo, los ácidos butírico y pentanoico aumentaron significativamente después del consumo de eritritol (Plaza-Díaz et al., 2020; Ruíz-Ojeda et al., 2019).

#### b) Isomaltosa

La isomaltosa se utiliza en chicles, gelatinas, chocolate, coberturas, productos homeados y yogures. En un estudio se informó que la isomaltosa fermentada en el intestino aumentó las bifidobacterias y disminuyó la β-glucosidasa bacteriana. Además, in vitro, varias cepas de bifidobacterias fueron capaces de metabolizar la isomaltosa y generaron altas concentraciones de butirato. La intervención dietética con isomaltosa en el estudio de Schaubert et al. (2006) de baja digestibilidad en comparación con sacarosa digerible no afectó la expresión génica en el revestimiento de la mucosa rectal. Por lo tanto, la isomaltosa es un poliol con propiedades bifidogénicas que pueden contribuir a un ambiente colónico saludable, ya que produce niveles más altos de *Atopobium* y más bajos de *Roseburia intestinalis* y *Bacteroides* (Ruíz-Ojeda et al., 2019).

#### c) Lactitol

El lactitol es un alcohol de azúcar de origen no natural, que se obtiene por hidrogenación de lactosa. Su poder edulcorante es limitado, por esto se suele utilizar en combinación con edulcorantes intensos. Este disacárido normalmente no se absorbe en el intestino delgado debido a la falta de una β-galactosidasa adecuada y, como resultado, llega al intestino grueso. Los estudios demostraron que el lactitol promueve el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Por otro lado, también se ha demostrado que la fermentación del lactitol por bacterias sacarolíticas disminuye los recuentos de bacterias proteolíticas, como *Bacteroides*, coliformes, enterobacterias y enterococos. Se ha demostrado que el tratamiento con lactitol durante 9 semanas disminuyó las poblaciones bacterianas de *Bacteroides*, *Clostridium*, coliformes y *Eubacterium*. En ratas, el lactitol aumenta la producción de butirato y la secreción de IgA sin signos de inflamación de la mucosa. Además, los productos simbióticos de *Lactobacillus acidophilus* NCFM y lactitol disminuyen la abundancia del grupo bacteriano *B. coccoides-E.* rectale y los recuentos de *Clostridium* cluster XIVab. El estudio de Finney et al. (2007) demostró que dosis bajas de lactitol consumidas como edulcorante (10 g) afectan de manera beneficiosa la microbiota fecal, aumentando las bifidobacterias y las concentraciones de los ácidos propiónico y butírico volátiles, sin provocar síntomas graves de intolerancia (Rinninella et al., 2020; Ruíz-Ojeda et al., 2019).

En un ensayo basado en la administración de probióticos, simbióticos y prebióticos junto con lactitol o solo lactitol a ratones con colitis aguda, se observó que el grupo de lactitol mostró niveles más altos de *Akkermansia* en comparación con los grupos de control, probióticos (*Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) y simbióticos (probióticos e inulina). Se realizó otro estudio (Chu et al., 2019) en adultos coreanos para evaluar la eficacia de la suplementación con el prebiótico UG1601 (basado en inulina (61,5%), lactitol (34,6%) y un gel de aloe vera (3,9%)) durante 4 semanas para aliviar los síntomas de estreñimiento asociado con la microbiota intestinal. El ensayo clínico mostró que el prebiótico UG1601 en pacientes con estreñimiento leve resultó en

una disminución de las concentraciones séricas del lipopolisacárido bacteriano y su receptor CD 14. Además, aumentó la abundancia de *Roseburia hominis* (productor de butirato). Sin embargo, aunque el lactitol, junto con otros compuestos, puede inducir cambios en la microbiota intestinal, se necesitan más estudios para demostrar si el lactitol por sí solo puede desencadenar este efecto sobre la microbiota (Plaza-Díaz et al., 2020; Rinninella et al., 2020).

d) Maltitol

El maltitol tiene una tasa de digestión muy lenta porque se fermenta en el colon. En el estudio de Beards et al. (2010) en humanos, 40 voluntarios consumieron un chocolate que contenía 22.8 g de maltitol, maltitol más polidextrosa o maltitol más almidón resistente durante 14 días consecutivos. Las dosis de los chocolates de prueba se duplicaron cada 2 semanas durante un período de 6 semanas. Los autores evaluaron el impacto de los edulcorantes en la composición de la microbiota intestinal y, a una dosis de 34.2 g de maltitol más polidextrosa, la concentración de bifidobacterias fecales, lactobacilos y AGCC aumentó significativamente después de la ingestión de maltitol en comparación con la ingestión de sacarosa. Sin embargo, hasta la fecha, no hay datos suficientes para determinar los efectos específicos del maltitol en la microbiota intestinal (Rinninella et al., 2020; Ruíz-Ojeda et al., 2019).

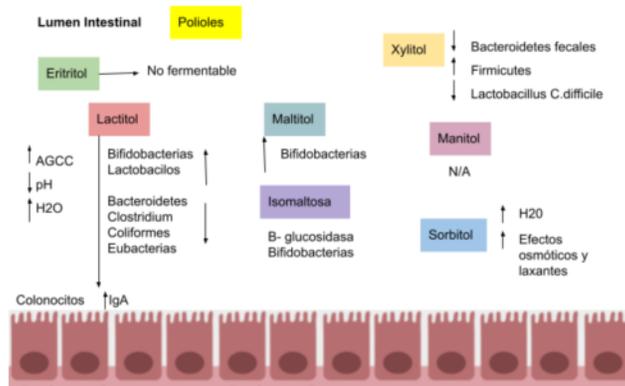
e) Sorbitol y manitol

El sorbitol tiene una mayor carga osmótica en el tracto gastrointestinal, por lo que aumenta la concentración de agua en el colon con mayores efectos laxantes que el lactitol. Se sabe que el sorbitol puede ser fermentado por bacterias como *E. coli*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*. Sin embargo, no hay datos suficientes para determinar los efectos del sorbitol en la microbiota intestinal. Por otro lado, el manitol se utiliza además de en la industria alimentaria en productos de higiene dental y rellenos de medicamentos pero no se disponen de datos sobre su efecto en la microbiota (Plaza-Díaz et al., 2020; Ruíz-Ojeda et al., 2019).

f) Xilitol

El xilitol se usa ampliamente en varios productos farmacéuticos además de caramelos y chicles sin azúcar. Se han informado en un estudio (Uebanso, et al. 2017) los efectos de la ingesta de 40 y 200 mg de xilitol por kg de peso sobre la composición de la microbiota intestinal y el metabolismo de los lípidos en ratones. El xilitol redujo la abundancia de *Bacteroidetes* y *Barnesiella* fecales y aumentó la abundancia de Firmicutes y *Prevotella* en ratones alimentados con una dieta alta en grasas con xilitol dietético de dosis media. En un estudio se comparó el microbioma fecal de ratones después de haber sido alimentados con una dieta con isoflavonas al 0.05% y xilitol al 5% o con una dieta con solo isoflavonas al 0.05% como control y como resultado se observó que la concentración de *Bacteroides* fue mayor en la dieta de control que en la dieta rica en xilitol. En estudios con humanos, se produce un cambio similar después de una sola dosis oral de 30 g de xilitol. La l-sorbosa y el xilitol provocan la estimulación prebiótica del crecimiento y la actividad metabólica de *Anaerostipes* en el colon humano. Además en hámsters con infección por *Clostridium difficile* se mostró que la combinación de *Lactobacillus* (probiótico) y xilitol (prebiótico) tuvo un efecto protector contra la infección por *C. difficile* (Rinninella et al., 2020; Ruíz-Ojeda et al., 2019).

Por lo tanto, el eritritol, el sorbitol y el manitol no cuentan con estudios concretos para determinar que estos afectan la composición de la microbiota intestinal; sin embargo, el lactitol, la isomaltosa, el xilitol y el maltitol sí han demostrado que provocan cambios en el microbioma intestinal, lo que aumenta el número de bifidobacterias en personas sanas (figura 1). Los efectos laxantes de los polioles deben tenerse en cuenta y sobretodo cuando los consumen personas con enfermedad inflamatoria intestinal. (Ruíz-Ojeda, et al., 2019)



**Figura 1: Efecto de los polioles en la microbiota intestinal (Adaptado de Ruíz-Ojeda et al, 2019).**

#### 5.4.2 Emulsionantes

Los emulsionantes incluyen más de 60 aditivos alimentarios diferentes que forman o mantienen una emulsión uniforme de dos o más fases en un alimento. Los principales emulsionantes son la lecitina, mono y diglicéridos de ácidos grasos, goma guar, goma xantana, carragenina, celulosas que incluyen carboximetilcelulosa y polisorbato (Bancil et al., 2021; Naimi et al., 2021).

Se ha propuesto en múltiples estudios que los emulsionantes que se agregan a los alimentos procesados podrían desempeñar papeles importantes en la alteración de la microbiota ya que muchos de estos aditivos no se absorben en el intestino delgado. Se ha observado que los emulsionantes dietéticos pueden promover inflamación intestinal crónica en ratones y a pesar de que existen pruebas que demuestran que estos aditivos son seguros, han surgido muchas cuestiones de si realmente no afectan la salud, especialmente en el contexto de enfermedades inflamatorias crónicas. Actualmente, los principales emulsionantes estudiados por sus efectos negativos en la microbiota intestinal son el polisorbato-60 [P60], polisorbato-80 [P80], carragenano y carboximetilcelulosa [CMC] (Bancil et al., 2021; Holder y Chassaing, 2018; Naimi et al., 2021).

Se estableció un modelo de ratones convencionales en el que se les administraron dos emulsionantes, el primero era polisorbato 80 (P80) y el segundo carboximetilcelulosa (CMC) en dosis que buscan simular la cantidad de emulsionantes que se agregan a los alimentos procesados. El resultado fueron niveles reducidos de Bacteroidales y niveles aumentados de

varias unidades taxonómicas operativas mucolíticas incluido *Ruminococcus gnavus*. (Holder et al., 2018)

La IDA del P80 es de 25 mg/kg de peso y se relacionó con una disminución de la abundancia de especies productoras de butirato y un aumento de una especie de *Bilophila*, un productor de sulfuro de hidrógeno implicado en la colitis en ratones con inactivación de IL-10. También se mostró que la abundancia relativa de Proteobacteria y Firmicutes en ratones tratados con P80 disminuyó significativamente, y la abundancia de Bacteroidetes aumentó en comparación con los controles. Sin embargo, en otro estudio se mostraron los efectos de P80 al 1% sobre la microbiota intestinal, la colitis y el síndrome metabólico en ratones C57BL/6 de tipo salvaje y dos modificados genéticamente (IL10 - / - y TLR5 - / -) durante 12 semanas y se observó que la ingesta de P80 no tuvo un efecto significativo sobre el total de bacterias fecales en ratones, pero P80 redujo el grosor del moco intestinal que promovió el contacto entre las bacterias y las células epiteliales. También aumentó la permeabilidad intestinal y los niveles de lipopolisacárido y flagelina (Cao et al., 2020; Gerasimidis et al., 2019; Rinninella et al., 2020).

En el estudio de Holder et al. (2019) se utilizó un modelo de microbiota in vitro de última generación, el ecosistema de microbiota intestinal humana simulado con mucosas (M-SHIME). M-SHIME es un modelo dinámico que simula el ecosistema microbiano intestinal humano en ausencia de un huésped vivo. Utilizando este modelo de microbiota in vitro, se demostró que tanto los emulsionantes P80 como CMC actuaron sobre la microbiota humana, lo que llevó a una alterada composición y expresión génica (medida mediante un enfoque metatranscriptómico). Específicamente, se mostró que el P80 y la CMC aumentaron el potencial proinflamatorio de la microbiota humana, medido por el aumento de los niveles de flagelina bioactiva. Los cambios dependientes de P80 y CMC en la microbiota intestinal también fueron responsables de alteraciones neuronales y conductuales específicas del sexo en ratones. En particular, las hembras mostraron un comportamiento antisocial, mientras que los machos presentaron mayores niveles de ansiedad, por lo que se abre la posibilidad de un impacto de los aditivos en el eje intestino-cerebro y el desarrollo de trastornos psicológicos/conductuales (Holder et al., 2018; Laudisi et al., 2019).

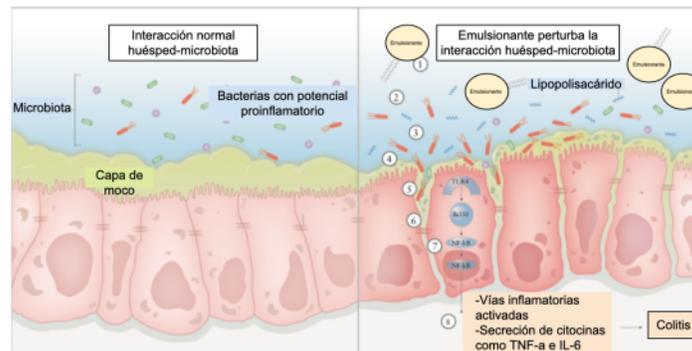
En otro estudio se observó que la CMC puede afectar la microbiota a través de otros mecanismos. Los ratones con inactivación de interleucina-10 que recibieron 100 µL de solución de CMC al 2%, desarrollaron un crecimiento excesivo de bacterias, con espacios entre las vellosidades distendidas y las bacterias se encontraban más adherentes a la mucosa, así como una migración de bacterias a las criptas de Lieberkühn (Bancil et al., 2021).

En otro estudio, el consumo de CMC en ratones con deficiencia del gen IL-10 dio lugar a un crecimiento excesivo de bacterias y la concentración de bacterias en el íleon de los ratones tratados fue superior a  $10^8$  UFC/mL. CMC provocó una disminución de *E. rectale* en el íleon y yeyuno y aumento de *Bacteroides*. Después de 13 semanas, la composición de la microbiota cambió, ya que la abundancia relativa de Proteobacteria y Firmicutes disminuyó en heces y la abundancia de Bacteroidetes aumentó, además de que se incrementó el marcador dinámico de inflamación intestinal (lipocalina-2 fecal). Por lo que se propuso que la CMC podría conducir a un crecimiento excesivo de bacterias intestinales e inducir inflamación intestinal (Cao et al., 2020).

Cuando se administraron P80 [1.0% v/v] y CMC [1.0% p/v] a través de una bebida durante 12 semanas a ratones de linaje salvaje, el grosor de la capa de moco se redujo, por lo que las bacterias estaban invadiendo el epitelio, y la distancia entre las bacterias y las células epiteliales

fue 50% menor en comparación con el placebo. El adelgazamiento del moco no ocurrió en ratones libres de gérmenes ni hubo una permeabilidad del moco; por lo tanto, se demostró que los emulsionantes provocaron que las bacterias penetraran en la capa mucosa normalmente estéril. Los cambios en el moco parecen tener un efecto sobre las interacciones del microbioma con el epitelio intestinal y pueden llevar a cambios en la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana (Bancil et al., 2021).

Además, se ha observado que el consumo de emulsionantes aumenta el potencial proinflamatorio de la microbiota. El microbioma y el moco están expuestos a emulsionantes en la luz intestinal, lo cual provoca una menor diversidad en el microbioma y aumenta su potencial proinflamatorio. Esto es debido al aumento de la expresión bacteriana de flagelina y LPS, lo que hace más fácil la capacidad de las bacterias para trasladarse a través de la capa de moco a la célula epitelial. El adelgazamiento del moco, que también es impulsado por las interacciones del emulsionante con el microbioma, conduce a una función de barrera intestinal disminuida y aumenta la permeabilidad (Figura 2). La combinación de estos efectos da como resultado que las bacterias penetren en el moco e invadan las células epiteliales, se aumente la permeabilidad intestinal a través de alteraciones en las proteínas asociadas a la membrana, como zonula occludens-1 y esto ocasiona translocación bacteriana. Las vías inflamatorias se activan, por lo que se empiezan a secretar citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-6 (IL-6), y por ende el desarrollo de colitis (Bancil et al., 2021; Holder et al., 2018).



**Figura 2: Mecanismo de inflamación intestinal causado por emulsionantes (Adaptado de Bancil et al, 2021).**

Por otro lado, en un estudio realizado en ratones C57BL/6 alimentados con el emulsionante monolaurato de glicerol, se observó que estos desarrollaron disbiosis intestinal y una disminución de la diversidad  $\beta$ . La ingestión de monolaurato de glicerol produjo una disminución significativa en los géneros antiinflamatorios *Akkermansia* y *Lupinus*, y un aumento en los géneros *Escherichia*, *Roseburia*, *Bradyrhizobium* y *Turicibacter*. Los niveles séricos de lipopolisacáridos (LPS) fueron 61.1 veces más altos que los del grupo de control, lo que sugiere una respuesta inflamatoria sistémica (Bancil et al, 2021; Rinninella et al., 2020).

En otro estudio se estudiaron 20 emulsionantes dietéticos diferentes de uso común. En el estudio se midieron diariamente la densidad bacteriana mediante composición, expresión génica y potencial proinflamatorio de la microbiota (lipopolisacárido bioactivo y flagelina). Se utilizó un modelo in vitro, los MiniBioReactor Arrays (MBRA) que permiten el cultivo dinámico estable de microbiota de origen humano en condiciones anaeróbicas. Se realizaron tres experimentos repetidos, cada uno probando de 6 a 7 emulsionantes por triplicado, junto con 3 cultivos de microbiota control (sin tratamiento). La microbiota en todos los casos se generó a partir de un solo sujeto sano. Las muestras se recolectaron en 17 puntos diferentes a través del tiempo (4 pretratamiento, 10 durante el tratamiento y 3 postratamiento). En los resultados se observó que 2 emulsionantes, el estearato de glicerol y el monoestearato de sorbitán, así como carragenanos, aumentaron la densidad bacteriana durante las fases de tratamiento y postratamiento, mientras que la goma guar y la maltodextrina aumentaron significativamente este parámetro solo durante la fase de tratamiento (Naimi et al., 2021).

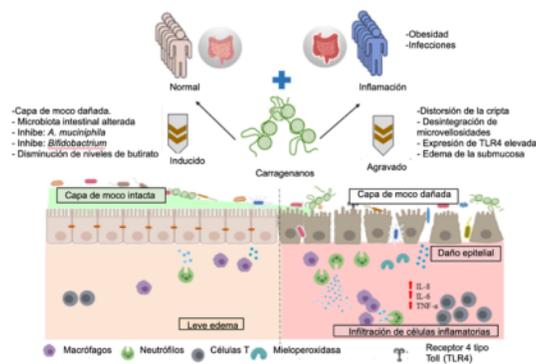
El análisis taxonómico a nivel de orden, realizado en muestras recolectadas en la mitad de la fase de tratamiento (144 h post inoculación, 72 h después del inicio de la exposición al emulsionante), mostró que diversos emulsionantes dietéticos provocaron una reducción significativa de Lactobacillales, que fue impulsado principalmente por una reducción significativa en el género *Streptococcus*. Entre los 12 géneros más abundantes, *Bacteroides* se enriqueció significativamente con carragenanos kappa y lambda, DATEM y estearato de glicerilo, mientras que P80, iota carragenano, agar agar y DATEM disminuyeron significativamente la abundancia relativa de *Faecalibacterium*, conocido por sus propiedades antiinflamatorias. En general, estos datos indican que ciertos aditivos alimentarios impactaron significativamente la composición de la microbiota en el modelo MBRA, por lo que pueden afectar su función promoviendo la inflamación. La mayoría de los compuestos probados tuvieron impactos negativos sobre la microbiota, pero algunos, como la lecitina de soja y los mono y diglicéridos no tuvieron un impacto evidente. Estos resultados sugieren realizar más pruebas in vivo de estos emulsionantes ampliamente utilizados por la industria alimentaria (Naimi et al., 2021).

Los carragenanos principales ampliamente utilizados en la industria alimentaria son kappa- ( $\kappa$ -), iota- ( $\iota$ -) y lambda- ( $\lambda$ -). Se ha encontrado que su ingesta es generalmente segura para el consumo humano e incluso en la dieta de ratones que contiene un 5% de carragenina que equivale a un consumo diario de aproximadamente 29g para una persona de complejión normal (mucho más alto que la ingesta diaria promedio recomendada) no se han encontrado efectos adversos. Sin embargo, numerosos estudios han sugerido que una mayor exposición a los carragenanos está relacionada con la incidencia de inflamación intestinal en varios modelos animales. En un estudio se observó que los modos de administración utilizados en experimentos in vivo son diferentes de los carragenanos utilizados como aditivos alimentarios para el consumo humano. La dosis de carragenanos utilizada en experimentos con animales típica es de hasta un 2% en el agua potable y los ratones C57BL/6J alimentados solo con agua que contenía carragenina al 0.002% mostraron un número significativo de infiltrados inflamatorios en el colon distal y proximal. Esto equivale al consumo diario de 20 ml de zumo de frutas (que generalmente contiene un 0.1% de carragenanos) o 2 ml de mermelada (que contiene un 1% de carragenanos) por una persona con un peso corporal de 60 kg (Liu et al., 2020).

Se ha encontrado que los carragenanos pueden afectar la bioaccesibilidad y biodisponibilidad de las proteínas dietéticas, ya que presentan propiedades inhibitorias de la

pepsina. Se ha observado que los tres principales carragenanos pueden afectar la salud intestinal indirectamente inhibiendo la proteólisis gástrica y afectando la estructura y función del epitelio intestinal. Los hallazgos muestran que todos los carragenanos aumentan la resistencia proteolítica de las proteínas aisladas de huevos, leche y soja en un modelo gástrico in vitro. Las proteínas digeridas de manera inadecuada pasan por alto el intestino delgado y son fermentadas por el microbioma intestinal en el colon. La microbiota que metaboliza el exceso de proteínas con frecuencia produce metabolitos tóxicos, como el sulfuro de hidrógeno, el indol y el amoníaco. En consecuencia, la abundancia de bacterias fermentadoras de proteínas, en particular las que reducen el sulfato bacterias (*Desulfobivrio*) y bacterias fermentadoras de aminoácidos (incluyendo *Clostridium*, *Enterococcus* y *Escherichia*), pueden aumentar en el intestino. Los metabolitos tóxicos y la homeostasis microbiana intestinal alterada tienden a aumentar el riesgo de trastornos colorrectales (Liu et al., 2020).

Los carragenanos median la respuesta inflamatoria de las células epiteliales intestinales. Puede existir un vínculo sólido entre los carragenanos y el aumento de la expresión de IL8, la activación de la vía NF-κB y la detención del ciclo celular. También, al evaluar los efectos moduladores de los carragenanos en el microbioma intestinal se observó que la suplementación con carragenina afectó la diversidad microbiana intestinal. A nivel de filo, la abundancia relativa de Proteobacteria, aumentó significativamente en animales tratados con carragenina. En un sistema de cultivo in vitro de muestras fecales de adultos jóvenes sanos, el k-carragenano aumentó la abundancia de *Escherichia/Shigella* mientras inhibía el crecimiento de *Bifidobacterium*. En un modelo murino, los carragenanos administrados por sonda oral disminuyeron la abundancia del filo Verrucomicrobia, en particular *A.muciniphila* (asociada con el mantenimiento y la restauración de la capa de moco, afectando así la barrera intestinal). Los niveles de AGCC, en particular butirato, disminuyeron significativamente en el colon de los animales tratados con carragenina y tuvo lugar una reducción del grosor de la capa de moco, debido a que la ingesta de carragenina permite que las bacterias patógenas o el LPS traspasen a los enterocitos y posteriormente estimulen la respuesta inmunitaria, como se muestra en la Figura 3 (Liu et al., 2020).



**Figura 3: Los efectos de carragenanos pueden variar entre individuos con patologías preexistentes (Adaptado de Liu et al, 2020).**

En ratones sanos, se observa la alteración epitelial y la inflamación en el ciego y el colon por carragenina. Recientemente, se ha demostrado que la administración de κ-carragenina causa adelgazamiento de la mucosa, pero no tiene efectos sobre la respuesta inflamatoria, por lo que existe mucha controversia. Otro estudio muestra que la κ-carragenina se ha asociado con una mayor prevalencia de lesiones intestinales en modelos animales, destacando un efecto perjudicial sobre la barrera mucosa. La evidencia reciente de experimentos en ratones muestra que este efecto puede estar mediado por cambios en la abundancia de *A.muciniphila* (Gerasimidis et al., 2019; Liu et al., 2020).

#### **5.4.3 Colorantes**

Los colorantes alimentarios se añaden principalmente a quesos, leches desnatadas, helados, pasteles, salsas, dulces, chocolates, chicles, entre muchos otros productos. El dióxido de titanio (TiO<sub>2</sub>) [E171], se usa comúnmente como agente blanqueador o abrillantador en productos alimenticios. Se ha observado que los ratones tratados con TiO<sub>2</sub>, mostraron un aumento significativo de Firmicutes y una disminución de Bacteroidetes en comparación con los controles. También en otro estudio se encontró una disminución significativa de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en ratones adultos hembra C57BL/6J alimentados con una dieta que contenía 0.1% de TiO<sub>2</sub> durante 3 meses. En otro estudio, se estudiaron diferentes dosis (2, 10, 50 mg/kg de peso corporal/día) en ratones y se observaron con las dosis más elevadas, niveles reducidos de AGCC, aumento de la respuesta inflamatoria y alteración de la longitud de la cripa colónica. Sin embargo, en general, los estudios con animales encontraron poco efecto del TiO<sub>2</sub> sobre la diversidad microbiana y hacen falta más estudios para poder observar un patrón específico de cambios en la microbiota (Cao et al., 2020; Rinninella et al., 2020).

En otro estudio, se observó una exacerbación de la inflamación intestinal en ratones alimentados con una dieta enriquecida con TiO<sub>2</sub>. Se demostró un cambio marcado en la composición de la microbiota, junto con una mayor liberación de ROS y activación del inflammasoma NLRP3, una plataforma molecular capaz de detectar patrones moleculares asociados a patógenos e inducir la maduración de citocinas proinflamatorias (pro-IL-1β y pro-IL-18). Los ratones que recibieron TiO<sub>2</sub> tuvieron una mayor producción de citocinas IL-1β e IL-18, alteración de la permeabilidad de la barrera epitelial y translocación bacteriana. Se confirmó en ratas, en las que se observó que las nanopartículas de TiO<sub>2</sub> atravesaban la barrera epitelial intestinal y se acumulaban en las placas de Peyer y en el hígado después de 7 días de exposición oral. Los ratones que recibieron TiO<sub>2</sub> por vía oral mostraron una cantidad reducida de algunos metabolitos bacterianos saludables, como los AGCC y una mayor producción de trimetilamina, que se ha relacionado con el desarrollo de aterosclerosis (Laudisi et al., 2019).

#### **5.4.4 Conservantes**

Los conservantes de alimentos son sustancias sintéticas o naturales que pueden prevenir los cambios indeseables de los alimentos causados por la oxidación, la actividad enzimática y el crecimiento de microorganismos. Hay mucha controversia todavía en los efectos que tienen los conservantes en la microbiota debido a la falta de información sobre este grupo de aditivos. Algunos de estos aditivos son el benzoato de sodio, sulfitos, sorbatos y nitritos. En un estudio se

encontró un impacto significativo del consumo de una mezcla de benzoato de sodio, nitrito de sodio y sorbato de potasio (IDA de 5, 0.07 y 25 mg/kg de peso corporal) en ratones colonizados con un microbioma humano, destacando un crecimiento excesivo de Proteobacterias y una disminución de Clostridiales. La especie más sensible al nitrito de sodio y su combinación fue *Bacteroides coprocola* asociada con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. También se encontró que las bacterias intestinales con propiedades antiinflamatorias, como *Clostridium tyrobutyricum* o *Lactobacillus paracasei*, se redujeron significativamente sobretodo con el benzoato de sodio, en comparación con las bacterias intestinales con propiedades proinflamatorias, como *Bacteroides thetaiotaomicron* o *Enterococcus faecalis* (Cao et al., 2020; Rinninella et al., 2020).

En otro estudio realizado por Hrnčirova et al. (2019), se suministró benzoato de sodio (4.8 mg/kg de peso corporal), nitrito de sodio (0.36 mg/kg de peso corporal) y sorbato de potasio (19 mg/kg de peso corporal) a ratones libres de gérmenes y C57BL/6 deficiente en Nod2. Se observó que los aditivos llevaron a la reducción de la diversidad microbiana intestinal, la disminución de Clostridiales y el aumento de Proteobacteria.

## 6. Conclusiones

Los efectos de los aditivos sobre la microbiota humana no se han establecido por completo y siguen en constante debate por los resultados contradictorios observados en diferentes estudios. También un factor importante es que hasta ahora hay muy pocos estudios en humanos, por lo que no se pueden extrapolar los resultados de estudios en animales a los seres humanos.

El consumo de algunos NNS, como la sacarina modifica la microbiota intestinal, específicamente en ratones con respuestas glicémicas alteradas, por lo que pareciera ser un efecto indirecto sobre la microbiota intestinal. En cuanto a los edulcorantes naturales como la estevia, los *Bacteroides* son el género de bacterias más eficaz para hidrolizar el esteviósido y el rebaudiósido A en esteviol. Por último, dentro de los polioles, el eritritol, el sorbitol y el manitol no cuentan con estudios concretos para determinar que estos aditivos afectan la composición de la microbiota intestinal; sin embargo, el lactitol, la isomaltosa, el xilitol y el maltitol sí han demostrado cambios en el microbioma intestinal, lo que aumenta en algunos casos el número de bifidobacterias en personas sanas. A pesar de esto, la evidencia aún no es suficiente para establecer conclusiones concretas sobre cómo los polioles influyen en la microbiota.

Se debe tener en cuenta la dosis empleada en cada estudio, ya que en algunos estudios la dosis es superior a lo que se consumiría en una dieta promedio y los efectos parecen ser dependientes de la dosis, además de que no se controla el consumo de alimentos. Se necesitan realizar ensayos clínicos aleatorizados doble ciego y con placebo en las dosis adecuadas con un buen tamaño de muestra, para evaluar el impacto de los edulcorantes en la microbiota intestinal tanto de personas sanas como con diferentes enfermedades. También debe estudiarse cada edulcorante por separado y en combinación entre sí y estudios a largo plazo, ya que es probable que la ingesta humana crónica durante muchos años supere las dosis probadas en animales.

Los estudios recopilados muestran que los emulsionantes de uso común, aunque no todos, pueden alterar directamente la microbiota y el epitelio intestinal, promoviendo inflamación intestinal. Pueden alterar la permeabilidad, aumentar la translocación bacteriana y, por lo tanto, activar las vías inflamatorias al secretar citocinas proinflamatorias. Específicamente se ha

demostrado que los emulsionantes alimentarios, como los polisorbatos y la carboximetilcelulosa pueden aumentar la permeabilidad intestinal, alterar la composición de la microbiota, promover la translocación de *E.coli* a través del epitelio y en las células M in vitro, provocando inflamación intestinal.

Los carragenanos pueden afectar la salud intestinal indirectamente inhibiendo la proteólisis gástrica y afectando la estructura y función del epitelio intestinal. Los niveles de butirato disminuyen, al igual que hay una reducción del grosor de la capa de moco, debido a que la ingesta de carragenina permite que las bacterias patógenas o el LPS llegue a los enterocitos. En los colorantes como el TiO<sub>2</sub>, se observa una disminución significativa de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en ratones y en los conservantes, se muestra que los aditivos provocan la reducción de la diversidad microbiana intestinal.

Existen múltiples aditivos en la industria alimentaria, algunos de estos han mostrado un efecto en la microbiota de animales. Hay muy pocos estudios realizados en seres humanos, algunos son contradictorios y hacen falta ensayos clínicos aleatorizados doble ciego y con placebo. El reciente conocimiento científico apunta a la necesidad de revisar los requisitos de seguridad de los aditivos alimentarios incorporando la microbiota intestinal en dicha evaluación.

## 7. Bibliografía

Abou-Donia, M., El-Masry, E., Abdel-Rahman, A., McLendon, R., & Schiffman, S. (2008). Splenda alters gut microflora and increases intestinal P-glycoprotein and cytochrome P-450 in male rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 21, 1415–1429.

Adak, A. y Khan, M.R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76, 473–493.

Anderson, R.L., y Kirkland J.J. (1980). The effect of sodium saccharin in the diet on caecal microflora. *Food Cosmet Toxicol*, 18,353–5.

Bancil, A.S., Sandall, A.M., Rossi, M., Chassaing, B., Lindsay, J.O., et al. (2021). Food Additive Emulsifiers and Their Impact on Gut Microbiome, Permeability, and Inflammation: Mechanistic Insights in Inflammatory Bowel Disease. Review Article. *Journal of Crohn's and Colitis*, 1068-1079

Beards, E., Tuohy, K., y Gibson, G. (2010). A human volunteer study to assess the impact of confectionery sweeteners on the gut microbiota composition. *British Journal of Nutrition*, 104:701–8.

Bian, X., Chi, L., Gao, B., Tu, P., Ru, H., Lu, K. (2017). The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. *PLoS One*,12(6), e0178426.

Blekas, G.A. (2016). Food Additives: Classification, Uses and Regulation. En B. Caballero, P. Finglas, y F. Toldrá (Eds.), *Encyclopedia of Food and Health* (pp. 731-736). New York: Academic Press.

Cao, Y., Liu, H., Qin, N., Ren, X., Zhu, B., Xia, X. (2020). Impact of food additives on the composition and function of gut microbiota: A review. *Trends in Food Science and Technology* 99. 295-310.

Chu, J.R., Kang, S.Y., Kim, S.E., Lee, S.J., Lee, Y.C., y Sung, M.K. (2019). Prebiotic UG1601 mitigates constipation-related events in association with gut microbiota: A randomized placebo-controlled intervention study. *World Journal of Gastroenterology*, 25, 6129–6144.

Dahl, W.J., Rivero Mendoza, D. y Lambert, J.M. (2020). Diet, nutrients and the microbiome. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 171, 237-263.

- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poulet, J.B., Massart, S., et al. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107, 14691–14696.
- European Commission. (2021). Additives. Fecha de acceso 21 de julio del 2021, de [https://ec.europa.eu/food/food/food-improvement-agents/additives\\_en](https://ec.europa.eu/food/food/food-improvement-agents/additives_en).
- European Society of Neurogastroenterology & Motility. (2021). Gut microbiota for Health by ESNM. Fecha de acceso 17 de julio del 2021, de <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/category/news-watch-es/>.
- FAO y OMS. (2019). Codex Alimentarius. Normas Internacionales de los Alimentos. Fecha de acceso 21 de julio del 2021, de [http://www.fao.org/gsfonline/docs/CXS\\_192s.pdf](http://www.fao.org/gsfonline/docs/CXS_192s.pdf).
- Finney, M., Smullen, J., Foster, H.A., Brokx, S., Storey, D.M. (2007). Effects of low doses of lactitol on faecal microflora, pH, short chain fatty acids and gastrointestinal symptomology. *European Journal of Nutrition*, 46, 307–14.
- Gerasimidis, K., Bryden, K., Chen, X., Papachristou, E., Verney, A., Roig, M., et al. (2019). The impact of food additives, artificial sweeteners and domestic hygiene products on the human gut microbiome and its fibre fermentation capacity. *European Journal of Nutrition*, 1-18.
- Golonka, R.M., San Yeoh, B., Vijay-Kumar, M. (2019). Dietary Additives and Supplements Revisited: The Fewer, the Safer for Gut and Liver Health. *Current Pharmacology Reports*, 5, 303–316.
- Holder, M.K. y Chassaing, B. (2018). Impact of food additives on the gut-brain axis. *Physiology & Behavior*, 192, 173–176.
- Holder, M.K., Peters, N.V., Whylings, J., Fields, C.T., Gewirtz, A.T., Chassaing, B., et al. (2019). Dietary emulsifiers consumption alters anxiety-like and social-related behaviors in mice in a sex-dependent manner. *Scientific Reports*, 9, 172.
- Hmcirova, L., Machova, V., Trckova, E., Krejsek, J., Hrnčir, T. (2019). Food Preservatives Induce Proteobacteria Dysbiosis in Human-Microbiota Associated Nod2-Deficient Mice. *Microorganisms*, 7, 383.
- International Food Information Council (IFIC) y U.S Food and Drug Administration (FDA). (2018). Overview of Food Ingredients, Additives & Colors. Fecha de acceso 21 de julio del 2021, de <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/overview-food-ingredients-additives-colors>.
- Laudisi, F., Stolfi, C., y Monteleone, G. (2019). Impact of Food Additives on Gut Homeostasis. Review. *Nutrients*, 11, 23-34
- Lin, CH., Chen, CC., Chiang, HL., Liou, JM., Chang, CM., Lu, TP., et al. (2019). Altered gut microbiota and inflammatory cytokine responses in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1),129.
- Liu, F., Hou, P., Zhang, H., Tang, Q., Xue, C., y Li, R. (2020). Food-grade carrageenans and their implications in health and disease. *Reviews in Food Science and Food Safety*, 20, 3918-3936.
- Martínez, E.E. y Segura-Campos, M.R. (2019). Effect of ultra-processed diet on gut microbiota and thus its role in neurodegenerative diseases. *Nutrition*, 1-24.
- Martínez, I., Lattimer, J.M., Hubach, K.L., Case, J.A., Yang, J., Weber, C.G., et al. (2013). Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *International Society of Microbial Ecology Journal*, 7(2), 269-280
- Martínez, I., Stegen, J.C., Maldonado-Gómez, M.X., Eren, A.M., Siba, P.M., Greenhill, A.R., et al. (2015). The gut microbiota of rural papua new guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes, *Cell reports*, 11, 527-538.
- Mahalak, K.K., Firman, J., Tomasula, P.M., Nunez, A., Lee, J.J., Bittinger, K., et al. (2020). Impact of Steviol Glycosides and Erythritol on the Human and Cebus apella Gut Microbiome. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(46), 13093-13101.

- Monteiro, C.A., Cannon, G., Moubara, J.C., Levy, R.B., Louzada, M.L.C. y Jaime PC. (2017). Commentary The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutrition*, 21(1), 5–17.
- Naimi, S., Viennois, E., Gewirtz, A.T., y Chassaing, B. (2021). Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. *Microbiome*, 9(66), 2-19.
- Nettleton, J.E., Cho, N.A., Klancic, T., Nicolucci, A.C., Shearer, J., Borgland, S.L., et al. (2020). Maternal low-dose aspartame and stevia consumption with an obesogenic diet alters metabolism, gut microbiota and mesolimbic reward system in rat dams and their offspring. *Gut*, 0, 1-11.
- Nogueira, J.P.S., He, F., Mangian, H.F., Oba, P.M., y De Godoy, M.R.C. (2019). Dietary supplementation of a fiber-prebiotic and saccharin-eugenol blend in extruded diets fed to dogs. *Journal of Animal Science*, 97, 4519–4531.
- Palmnäs, MS., Cowan, TE., Bomhof, MR., Su, J., Reimer, RA., Vogel, HJ., et al. (2014). Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. *PLoS One*, 9, e109841.
- Plaza-Díaz, J., Pastor-Villaescusa, B.P., Rueda-Robles, A., Abadia- Molina, F. y Ruiz-Ojeda, F.J. (2020). Plausible Biological Interactions of Low- and Non-Calorie Sweeteners with the Intestinal Microbiota: An Update of Recent Studies. *Nutrients*, 12 (1153), 1-15.
- Requena, T., Martínez-Cuesta, M.C. y Peláez, C. (2018). Diet and microbiota linked in health and disease. *Food and Functional Journal*, 9(2), 688-704.
- Rinninella, E., Cintoni, M., Raoul, P., Lopetuso, L.R., Scaldaferri, F., Pulcini, G., et al. (2019). Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*, 11(10), 1-23.
- Rinninella, E., Cintoni, M., Raoul, P., Gasbarrini, A., y Mele, M.C. (2020). Food Additives, Gut Microbiota, and Irritable Bowel Syndrome: A Hidden Track. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, 2-15.
- Roca- Saavedra, P., Mendez-Vilabril, V., Miranda, J.M., Nebot, C., Cardelle- Cobas A., Franco, C., et al. (2018). Food additives, contaminants and other minor components: effects on human gut microbiota—a review. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 74, 69–83
- Rodríguez-Palacios, A., Harding, A., Menghini, P., Himmelman, C., Retuerto, M., Nickerson, K.P., et al. (2018). The Artificial Sweetener Splenda Promotes Gut Proteobacteria, Dysbiosis, and Myeloperoxidase Reactivity in Crohn's Disease-Like Ileitis. *Inflamm. Bowel Dis*, 24, 1005–1020.
- Roediger, W.E. (1980). Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut*, 21, 793–798.
- Ruiz-Ojeda, F.J., Plaza-Díaz, J., Sáez-Lara M.J. y Gil, A. (2019). Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. *American Society for Nutrition*, 10, S31–S48.
- Schauber, J., Weiler, F., Gostner, A., Melcher, R., Kudlich, T., Lühns, H., et al. (2006). Human rectal mucosal gene expression after consumption of digestible and non-digestible carbohydrates. *Molecular Nutrition and Food Research*, 50, 1006–12.
- Schwartz, A. (2016). *Microbiota of the Human Body*. Herborn, Germany: Springer International Publishing Switzerland.
- Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C.A., Maza, O., et al. (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*, 514, 181–186.
- Thomson, P., Santibanez, R., Aguirre, C., Galgani, J.E., Garrido, D. (2019). Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. *British Journal of Nutrition*, 122, 856–862.
- Tomova, A., Bukovsky, I., Rembert, E., Yonas, W., Alwarith, J., Barnard, ND., et al. (2019). The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front Nutrition*, 6(47), 1-28.

Uebanso, T., Ohnishi, A., Kitayama, R., Yoshimoto, A., Nakahashi, M., Shimohata, T., et al. (2017). Effects of low-dose non-caloric sweetener consumption on gut microbiota in mice. *Nutrients*, 9, E560.

Vamanu, E., Pelinescu, D., Gatea, F., Sarbu, I. (2019). Altered in Vitro Metabolomic Response of the Human Microbiota to Sweeteners. *Genes*, 10, 535.

World Health Organization. (2018). Food Additives. Fecha de acceso 18 de julio del 2021, de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/food-additives>.