

# Persiste la controversia en la relación entre la ingesta de edulcorantes artificiales y el riesgo de cáncer

Controversy persists on the relationship between artificial sweetener intake and cancer risk

## Comentado de:

Debras C, et al. *PLoS Med*, 2022, 19(3). DOI: 10.1371/journal.pmed.1003950. PMID: 35324894.<sup>1</sup>

## Objetivo

Establecer asociación causal entre la ingesta de edulcorantes artificiales y el riesgo de cáncer.

## Diseño, lugar y participantes

Estudio de cohorte prospectivo, realizado en Francia. Se incluyeron adultos mayores de 18 años, con acceso a internet, sin diagnóstico de cáncer activo al momento de iniciar el estudio, que hubieran completado los cuestionarios correspondientes del estudio durante al menos dos años. Los participantes pertenecen a la cohorte del estudio NutriNet-Santé, que inició su reclutamiento en mayo de 2009 y aún está en curso; tiene por objetivo investigar las relaciones entre múltiples exposiciones dietéticas y la incidencia de enfermedades crónicas, como el cáncer.

## Medición de resultados principales

La exposición evaluada fue el consumo de edulcorantes artificiales en general y de los más frecuentes en forma individual (aspartamo, acesulfamo-k y sucralosa). Los datos fueron obtenidos mediante registros alimentarios de 24 horas que incluían las marcas de productos industriales. Los participantes fueron clasificados en tres grupos, según su nivel de consumo de edulcorantes: no consumidores, bajos consumidores y altos consumidores, para luego compararlos entre sí.

Los tipos de cáncer considerados en este estudio fueron el de mama, próstata y los relacionados con la obesidad. Los casos incidentes de cáncer fueron informados por los participantes y validados por un médico del equipo de investigación.

La asociación entre el consumo de edulcorantes y la incidencia de cáncer fue evaluada mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox, ajustados por 1) características sociodemográficas (edad, sexo, nivel educativo), 2) características del estilo de vida (actividad física, tabaquismo, número de cigarrillos fumados en paquetes-año), 3) características antropométricas (índice de masa corporal, talla, porcentaje de aumento de peso durante el seguimiento), 4) antecedentes médicos personales y familiares (diabetes tipo 1 o tipo 2 prevalentes, antecedentes familiares de cáncer), 5) número de registros dietéticos de 24 horas, y 6) ingestas basales de alimentos/nutrientes con asociación directa o indirecta en la etiología del cáncer (alcohol, sodio, ácidos grasos saturados, fibra, azúcar total, frutas y verduras, alimentos integrales y productos lácteos). Los análisis de cáncer de mama fueron ajustados adicionalmente por la edad de la menarca, la edad del primer parto, el número de hijos biológicos, el estado menopáusico inicial y el uso de anticonceptivos orales o el tratamiento hormonal para la menopausia al inicio y durante el seguimiento.

## Resultados principales

En total, fueron incluidos en los análisis 102.865 participantes (78,5% mujeres). La edad promedio al inicio del estudio fue de 42,2 (desvío estándar [DE] 14,5) años. El promedio de registros dietéticos de 24 horas por participante fue de 5,6 (DE 3,0). Los edulcorantes artificiales fueron consumidos por el 36,9% de los participantes; el aspartamo contribuyó al 58% de las ingestas, seguido del acesulfamo-K (29%) y la sucralosa (10%). Estos tres edulcorantes fueron consumidos por el 28%, 34% y 14% de los participantes, respectivamente. La media de seguimiento fue de 7,8 años entre 2009 y 2021.

La Tabla 1 muestra la asociación entre ingesta de edulcorantes artificiales y riesgo de cáncer.

**Tabla 1.** Asociación entre ingesta de edulcorantes artificiales y riesgo de cáncer. Abreviaturas: HRa: hazard ratio ajustado por características sociodemográficas, del estilo de vida y antropométricas, antecedentes médicos personales y familiares, número de registros dietéticos de 24 horas e ingestas basales de alimentos/nutrientes con asociación directa o indirecta en la etiología del cáncer; IC: intervalo de confianza.

Exposición	No consumidores, HRa (IC 95%)	Bajos consumidores, HRa (IC 95%)	Altos consumidores, HRa (IC 95%)	p-valor
Edulcorantes en general	1,00 referencia	1,14 (1,05 a 1,25)	1,13 (1,03 a 1,25)	0,002
Aspartamo	1,00 referencia	1,12 (1,02 a 1,23)	1,15 (1,03 a 1,28)	0,002
Acesulfamo-k	1,00 referencia	1,12 (1,03 a 1,22)	1,13 (1,01 a 1,26)	0,007
Sucralosa	1,00 referencia	1,03 (0,91 a 1,17)	0,96 (0,82 a 1,12)	0,823

Además, se halló asociación entre la ingesta de aspartamo y el riesgo de cáncer de mama (Hazard Ratio [HR] 1,22; IC 95% 1,01 a 1,48), entre la ingesta de todos los edulcorantes y el riesgo de algún cáncer relacionado con la obesidad (HR 1,13; IC 95% 1,00 a 1,28) y entre la ingesta de aspartamo y el riesgo de algún cáncer relacionado con la obesidad (HR 1,15; IC 95% 1,01 a 1,32).

## Conclusiones

Los edulcorantes artificiales, especialmente el aspartamo y el acesulfamo-k, estuvieron asociados con un aumento del riesgo

de sufrir cáncer. Esta información debería ser tenida en cuenta por las entidades regulatorias correspondientes.

**Fuente de financiamiento/Conflicto de interés de los autores:** Estudio financiado por instituciones públicas y organizaciones sin fines de lucro. Uno de los autores es cofundador de *Open Food Facts*, un proyecto sin fines de lucro dedicado a publicar información sobre productos alimenticios para ayudar a las personas a tomar mejores decisiones sobre su alimentación.

## Comentario

Muchas enfermedades y desenlaces negativos para la salud están relacionados con el sobrepeso y obesidad. Si bien el consumo excesivo de alimentos y bebidas endulzados con azúcar y de alto contenido calórico es uno de los principales contribuyentes a la epidemia de obesidad, no está claro que su sustitución por edulcorantes pueda revertir las consecuencias del consumo excesivo de azúcar, e incluso hay preocupación sobre los efectos negativos de su utilización. A pesar de que trabajos previos habían buscado detectar una asociación causal entre el consumo de edulcorantes y el riesgo de cáncer, este es el primer estudio de cohorte que evaluó el consumo total e individual de estas sustancias, provenientes de todo tipo de alimentos. Sin embargo, es necesario destacar algunas consideraciones metodológicas. Por un lado, al igual que en otros trabajos del ámbito de la epidemiología nutricional, la medición de la exposición resulta compleja<sup>2</sup>. Los autores fueron muy exhaustivos al planificar la medición del consumo de edulcorantes, tuvieron en cuenta recetas francesas de referencia, contaron con asesoramiento por parte de nutricionistas especializados e incluyeron marcas de productos y fotos de porciones, entre otras estrategias. De todas formas, los cuestionarios utilizados para relevar la dieta de los participantes fueron realizados durante seis días al azar durante un año, los que podrían no ser representativos. Además, no fue tenido en cuenta que los participantes podrían haber estado expuestos al uso de edulcorantes en forma previa al comienzo del seguimiento, por lo que existe la posibilidad de haber incurrido en un sesgo de selección por depleción de susceptibles<sup>3</sup>. Por otra parte, podrían haber otros sesgos de selección como resultado de los criterios de exclusión, ya que los pacientes debían completar los cuestionarios durante dos años para poder ingresar a la cohorte, pero si durante esos dos años desarrollaban el evento (cáncer), quedaban fuera del estudio. Asimismo, fueron excluidos participantes que reportaron un bajo consumo de alimentos.

Es llamativo que si bien los resultados muestran asociación entre los edulcorantes artificiales y el cáncer, el riesgo de cáncer para los grupos de bajo y alto consumo de estas sustancias es similar, no observándose un gradiente dosis-respuesta. Por último, este único estudio no es suficiente para establecer causalidad. No es posible descartar por completo el sesgo de confusión residual, aunque la amplia gama de factores de ajuste que fueron tenidas en cuenta en los modelos de análisis principal y de sensibilidad limitó este riesgo.

Un estudio publicado recientemente<sup>4</sup> buscó explorar cualquier vínculo potencial entre el uso de edulcorantes y el riesgo de cáncer utilizando las Encuestas Nacionales de Examen de Salud y Nutrición de los EE.UU. (conocidas por sus siglas en inglés, *NHANES*), que son representativas a nivel nacional. Los análisis estuvieron basados en la ingesta dietética de 1988 a 1994 ( $n=15.948$ ) y 1999 a 2018 ( $n=48.754$ ) y vinculados a datos de mortalidad. Sin embargo, sus autores no documentaron que el aspartamo, la sacarina o todos los edulcorantes artificiales tuvieran algún impacto en la mortalidad general por cáncer. Asimismo un meta-análisis de estudios prospectivos —que incluyó el estudio resumido—, tampoco encontró una asociación significativa entre el consumo diario de edulcorantes y el riesgo de cáncer en general (categoría más alta versus más baja: 17 estudios, riesgo relativo 1,03; IC 95 % 0,96 a 1,11  $p=0,407$ )<sup>5</sup>.

### Conclusiones de las comentaristas

Si bien se trata de una cohorte con un gran número de participantes y con una media de seguimiento considerable en la que se tienen en cuenta todas las fuentes de consumo de edulcorantes artificiales, hay limitaciones metodológicas que resultan difíciles de resolver con las herramientas disponibles en epidemiología nutricional, dando lugar a posibles errores en la medición de la exposición y sesgos de selección. A la luz de estudios posteriormente publicados podemos afirmar que la asociación causal entre el consumo de edulcorantes y el riesgo de desarrollar cáncer continua siendo un tema controvertido.

**Malena Chiaborelli, Aldana Martínez** [ Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. malena.chiaborelli@hospitalitaliano.org.ar, aldana1.martinez@hospitalitaliano.org.ar ]

Chiaborelli M, Martínez A Persiste la controversia en la relación entre la ingesta de edulcorantes artificiales y el riesgo de cáncer. *Evid Actual Pract Ambul.* 2022;25(4):e007047. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V26I1.7047>. Comentado de: Debras C, et al. Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. *PLoS Med.* 2022 Mar 24;19(3):e1003950. doi: 10.1371/journal.pmed.1003950. PMID: 35324894

### Referencias

1. Debras C, Chazelas E, Srour B, et al. Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. *PLoS Med.* 2022;19(3):e1003950. Available from: 10.1371/journal.pmed.1003950.
2. Ioannidis JPA. The Challenge of Reforming Nutritional Epidemiologic Research. *JAMA.* 2018;320(10):969–970. Available from: 10.1001/jama.2018.11025.
3. Metodología de investigación en farmacogenética: estudios de casos y controles. *Acta Méd Peru.* 2022;29(2). Available from: 10.35663/amp.2022.392.2346.
4. Fulgoni V, Drewnowski A. No Association between Low-Calorie Sweetener (LCS) Use and Overall Cancer Risk in the Nationally Representative Database in the US: Analyses of NHANES 1988-2018 Data and 2019 Public-Use Linked Mortality Files. *Nutrients.* 2022;14(23):4957. Available from: 10.3390/nu14234957.
5. Yin T, Li J, Wang Y, et al. Artificially Sweetened Beverage Consumption and Cancer Risk: A Comprehensive Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients.* 2022;14(21):4445. Available from: 10.3390/nu14214445.