



Facultad de Enfermería de Valladolid
Grado en Enfermería
Curso 2017/18

Universidad de Valladolid

Aditivos alimentarios y su relación con la teratogenicidad

Alumno: Víctor Leal Rodríguez

Tutor: Pedro Gabriel Martín Villamor

Resumen

En los últimos años la preocupación de algunos grupos de población como la mujer embarazada en cuanto a los aditivos alimentarios es creciente. Este estudio consiste en una revisión bibliográfica con el objetivo de mejorar la atención en el embarazo y sintetizar y agrupar la evidencia existente hoy en día acerca de los aditivos alimentarios y su posible teratogenicidad. Se realizó una búsqueda por diferentes bases de datos en la cual se encontraron ensayos clínicos y otras fuentes de información. La revisión detectó que, aun existiendo numerosos estudios realizados a lo largo del tiempo, existe la necesidad de que se continúe investigando sobre la seguridad de los aditivos utilizados en la industria alimentaria. Las conclusiones obtenidas son que organismos internacionales reconocen como seguros e inocuos a muchos de ellos, aunque existen autores que ponen de manifiesto que existen aún dudas acerca de la toxicidad. Este trabajo abre la puerta a nuevas líneas de investigación enfermera, que permite estar actualizado y ofrecer información basada en la evidencia a la comunidad acerca de beneficios o toxicidad y efectos de algunos aditivos en el feto.

Palabras clave: aditivo alimentario, evidencia, embarazo, teratogenicidad

Abstract

In recent years the concern of some population groups such as the pregnant women about food additives is increasing. This paper shows a literature review to improve the care provided during pregnancy. A reproductive search has been performed in different databases finding experimental studies and other information sources to synthesize the evidence about food additives and its possible teratogenic effects. Despite numerous findings and conclusions over time about the safety of food additives used, there is a need for an extended research. The conclusions drawn from the analysis are that international organisations recognised many of them as safe, while some authors reveal that there are still doubts about the toxicity. This review opens the door for Nursing research, that allows to be updated and to provide evidence-based information to the community about benefits or toxicity and effects of some additives in the foetus.

Keywords: food additives, evidence, pregnancy, teratogenicity

Índice de contenidos

1.Introducción y justificación	1
1.1 Estudios de toxicidad de los aditivos y aprobación	2
1.2 Embarazo, teratogenicidad y anomalías congénitas	3
1.3 El papel de la Enfermería.....	4
2.Objetivos.....	5
3.Metodología.....	6
4.Resultados y discusión	8
4.1 Edulcorantes.....	8
4.2 Conservantes	15
4.3 Colorantes	17
4.4 Antioxidantes	18
4.5 Potenciadores del sabor.....	18
5.Conclusiones.....	20
6.Bibliografía.....	21
7.Anexos	27
7.1 Anexo I Grupos de aditivos alimentarios	27
7.2 Anexo II Los agentes teratógenos y el estadio evolutivo	28
7.3 Anexo III Etiología de los defectos congénitos en el recién nacido	29
7.4 Anexo IV Aditivos alimentarios presentes en el trabajo	31

Índice de figuras y tablas

Tabla 1. Categorías de los aditivos alimentarios	2
Tabla 2. Descriptores empleados en la búsqueda	6
Tabla 3. Etiología de los defectos congénitos en el recién nacido.....	29
Tabla 4. Aditivos alimentarios presentes en el trabajo.....	30
Ilustración 1. Efecto de los teratógenos en relación con el estadio evolutivo	28
Figura 1. Diagrama de fuentes incluidas y excluidas del estudio.....	7
Figura 2. Relación Número de fuentes incluidas en la revisión-Año de publicación.....	7
Figura 3. Relación Número de fuentes incluidas en la revisión-Grupo de aditivos	8

Índice de abreviaturas

Abreviatura	Significado
ADA	American Dietetic Association
AP	Atención Primaria
DDA	Dosis diaria admisible
EBE	Enfermería basada en la Evidencia
EDTA	Etileno diamina tetra acetato
EFSA / AESA	European Food Safety Authority / Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
ENN	Edulcorante no nutritivo
EpS	Educación para la Salud
FAO	Food and Agriculture Organization
FDA	Food and Drug Administration
GRAS	Generalmente reconocido como seguro
GMS	Glutamato monosódico
IDA	Ingesta diaria admisible
JEFCA	Joint FAO/OMS Expert Committee on Food Additives
NHDC	Neohesperidina Dihidrocalcona
NOC	Compuestos N-Nitroso
OMS	Organización Mundial de la Salud
SITE	Servicio de Información Telefónica para la Embarazada
UE	Unión Europea

1.Introducción y justificación

El embarazo es una etapa de especial preocupación a consecuencia del desarrollo del feto. Los profesionales de Enfermería y otros profesionales de la salud se enfrentan a numerosas dudas que la mujer embarazada o que planifica su embarazo manifiesta de forma verbal tanto en Atención Primaria como en Atención Especializada a cerca del ámbito de la alimentación (incluyendo dudas sobre aditivos alimentarios) durante esta etapa. Algunas recomendaciones que se dan a la embarazada son el llevar una alimentación variada, además de suplementos de ácido fólico en algunos casos en mujeres que esperan estar embarazadas y evitar el consumo de embutidos y carnes crudas en general como prevención de padecer toxoplasmosis. Se indica que el consumo de alcohol debe ser evitado, incluso la embarazada debe abstenerse por completo de su consumo, puesto que se desconoce la cantidad de alcohol exacta a partir de la cual existe riesgo para el feto. En cuanto a la cafeína se recomienda limitar su consumo durante este periodo no excediendo nunca las 2-3 bebidas al día, se insiste también en que se evite el consumo de tabaco (1). Además, se proporciona el teléfono del SITE (Servicio de Información Telefónica para la Embarazada), que ofrece información y consejo en cuanto a defectos congénitos.

Son una gran variedad los compuestos químicos diferentes que se añaden en los alimentos procesados debido al crecimiento de la industria alimentaria en las últimas décadas y una gran mayoría de todos esos aditivos levantan un gran número de preocupaciones de salud e inquietudes en los consumidores. En los países desarrollados cada consumidor ingiere entre 7 y 8 Kilogramos de aditivos alimentarios al año (2).

Los profesionales de Enfermería, como parte del equipo de la atención a la mujer embarazada pueden observar, evaluar, corregir hábitos y ofrecer recomendaciones nutricionales para este periodo del ciclo vital. Por eso se consideró necesario llevar a cabo una revisión bibliográfica que es un abordaje metodológico a través del cual el conocimiento científico disponible es organizado e integrado, con el objetivo de obtener datos para el proceso de toma de decisiones (4). Y que además es una parte esencial de la Enfermería basada en la evidencia (EBE).

El Comité Mixto de la FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios “The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives” (JEFCA) define aditivo alimentario como “cualquier sustancia que por sí misma no se consume como alimento, ni tampoco

se usa como ingrediente básico en alimentos, tenga o no valor nutritivo, y cuya adición al alimento en sus fases de producción, fabricación, elaboración, preparación, tratamiento, envasado, empaquetado, transporte o almacenamiento, resulte directa o indirectamente por sí o sus subproductos, un componente del alimento o bien afecte a sus características.” (4). Ver grupos de aditivos alimentarios en Anexo I.

Con el objetivo de que se regule su consumo y se informe al consumidor, en la etiqueta la nomenclatura establecida para los distintos aditivos empleados en el ámbito de la Unión Europea (UE) consiste en el empleo de la letra “E” seguida de un número (E-XXX), esto se encuentra plasmado en el Reglamento (UE) nº 1333/2008 (5). En la tabla 1 se pueden ver diferentes categorías de aditivos y su nomenclatura.

Tabla 1. Categorías de los aditivos alimentarios

E-XXX	Categoría
100-199	Colorantes
200-299	Conservantes
300-399	Antioxidantes y reguladores de acidez
400-499	Estabilizadores, emulsificantes y espesantes
500-599	Reguladores de acidez y antiaglutinantes
600-699	Potenciadores del sabor
700-999	Varios (Edulcorantes, productos de revestimiento...)
1000-1999	Productos químicos adicionales (Liposas, etanol...)

Adaptada de (2) Mephram B. Food additives: An ethical evaluation. British Medical Bulletin. 2011

1.1 Estudios de toxicidad de los aditivos y aprobación

Los aditivos alimentarios deben ser inocuos y, antes de permitir su uso, deben pasar una serie de pruebas con el objetivo de evaluar la toxicidad del aditivo o sus impurezas en algunos casos. Se realizan *estudios de toxicidad aguda* para conocer la dosis letal y la dosis 50, que es la dosis que produciría la muerte en la mitad de los animales con los que se experimenta. Del mismo modo se llevan a cabo *estudios de toxicidad a corto plazo* para saber el efecto en el comportamiento, crecimiento y muerte del animal en que es administrado. Y de *largo plazo*, con el objetivo de ver resultados en al menos 2 generaciones del animal de experimentación elegido observándose la acción del aditivo en la reproducción y así determinar su capacidad embriotóxica y teratogénica. Se realizan a su vez estudios en los que se estudia el poder mutagénico de la sustancia (6) (7).

Estas pruebas o estudios determinan la Dosis Diaria Admisible (DDA) o Ingesta diaria admisible (IDA), cifra que representa la dosis diaria de aditivo que la persona podría

consumir durante toda su vida sin que se produjera efecto nocivo alguno sobre el cuerpo humano, y que es establecida o fijada por organismos como el “Joint FAO/OMS Expert Committee on Food Additives” (JEFCA), la “European Food Safety Authority” (EFSA), el Comité Científico de la Alimentación Humana de la Comunidad Económica Europea, u organismos como la “U.S. Food and Drug Administration” (FDA) entre otros (8). Se expresa en mg de sustancia ingerida por día y por Kg de peso corporal.

En la Unión Europea el organismo que regula la utilización y uso de los aditivos es la EFSA (European Food Safety Authority), creada en 2002, una de sus labores es comunicar las incidencias en cuanto a seguridad de los aditivos para que el consumo no sea perjudicial. En Europa los aditivos autorizados se pueden encontrar en la “lista positiva”, una lista regulada por el Reglamento (UE) 1129/2011, figuran en ella los alimentos en que se pueden utilizar y la cantidad máxima permitida (mg/Kg de alimento). Esa lista se modifica con el paso del tiempo, incluyéndose nuevos aditivos y eliminado otros por razones de seguridad (5). Este trabajo está orientado hacia el ámbito europeo ya que existe variabilidad legislativa y de estudios de seguridad dependiendo del territorio. Por ejemplo, un aditivo puede estar aprobado para su uso en Europa y no en Estados Unidos.

1.2 Embarazo, teratogenicidad y anomalías congénitas

El embarazo es un proceso fisiológico en el cual la Enfermería gracias al control perinatal intenta que se produzca un desarrollo correcto dentro de límites fisiológicos, o contribuye a la detección de anormalidades (9).

Para la OMS una anomalía o defecto congénito es toda anormalidad en el desarrollo prenatal de carácter morfológico o estructural, funcional o molecular que esté presente en un recién nacido. Pueden evidenciarse en el periodo de vida fetal, en los primeros años de vida o en la edad adulta. La teratogénesis es la aparición. formación o desarrollo de esas anomalías congénitas fetales por factores ambientales.

Podemos encontrar dentro del concepto de teratógeno o agente teratogénico a diversos fármacos, radiaciones, infecciones maternas (TORCHS: toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes I y II, sífilis...), también enfermedades maternas como diabetes, tóxicos ambientales como la cocaína, el alcohol, toxinas producidas por hongos, aditivos alimentarios... Cada estadio del desarrollo va a tener diferente susceptibilidad a la acción de un agente teratógeno (Anexo II) (9).

Etapas del desarrollo prenatal humano y sensibilidad teratogénica

Los periodos del desarrollo prenatal humano son 3. En primer lugar, el *periodo de fecundación e implantación* con gran multiplicación celular comienza tras la fecundación y acaba al 17º día. Después comienza el *periodo embrionario* con gran diferenciación celular de órganos y sistemas, dura desde el día 18 al 55 de gestación. Por último, el *periodo fetal* en el cual se produce la maduración de órganos y sistemas.

Durante este desarrollo, es durante el primer trimestre cuando más probabilidades existen de que se produzcan malformaciones a causa de la exposición a agentes teratogénicos. La sensibilidad teratogénica es diferente en el transcurso de la gestación, por ejemplo, la talidomida, sería teratogénica únicamente entre los días 21 y 36 de gestación. En el momento de la organogénesis la susceptibilidad a la aparición de malformaciones por exposición a teratogénicos es alta, y las lesiones serían irreparables (9).

Identificar un teratógeno forma parte de la prevención primaria del defecto congénito. La etiología de los defectos congénitos es difícil de conocer, siendo la mayoría de causa desconocida (Anexo III). Para esa identificación del agente causal de la anomalía congénita se utiliza la experimentación animal, los ensayos y observaciones clínicas, los estudios prospectivos de cohortes y retrospectivos de caso y control, la vigilancia de epidemiología o el contar con servicios de información sobre agentes teratogénicos. Pero esa identificación tiene algunas dificultades como la imposibilidad de extrapolar los resultados de experimentación a humanos, la distancia en el tiempo entre exposición y efecto, la escasez de estudios realizados en recién nacidos muertos o en aborto, la no existencia de numerosos estudios a largo plazo, la variabilidad fenotípica o incluso los problemas o dificultades en la metodología (10).

1.3 El papel de la Enfermería

La Enfermería, en su ámbito de educadores en salud, debería conocer y reconocer los riesgos que para la salud en los períodos periconcepcional y posconcepcional y para el desarrollo embrionario o fetal pueden llegar a tener o no los numerosos aditivos presentes en los productos alimentarios, con objeto de aportar información o recomendaciones que, a menudo, son demandadas por las gestantes o las mujeres que desean quedar embarazadas. El trabajo que nos ocupa puede aportar información útil en ese sentido.

2. OBJETIVOS

Se plantean los siguientes objetivos:

Objetivo general

-Resumir y sintetizar la información existente acerca de los aditivos alimentarios y su relación con la teratogenicidad y toxicidad para el feto.

Objetivos específicos

-Disponer de información actualizada, basada en evidencias científicas que permita aconsejar sobre los aditivos alimentarios más frecuentes y sus efectos.

-Proponer actuaciones futuras y nuevas líneas de investigación en relación con el tema estudiado.

3. METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de bibliografía consistente en la búsqueda de documentos como ensayos clínicos, revisiones de literatura y otras fuentes como trabajos de fin de grado, máster o libros, a cerca de estudios y conclusiones sobre diferentes aditivos alimentarios para conocer la evidencia disponible a día de hoy acerca de la posible teratogenicidad de estos. Se formula una pregunta, a través de la cual se desarrolla el trabajo: ¿Qué evidencia existe acerca de la relación entre los aditivos alimentarios y la teratogenicidad?

Para la recogida de información de las fuentes se ha recurrido a diversas bases de datos como Scielo (Scientific Electronic Library Online), Lilacs (Literatura Latino Americana y del Caribe en Ciencias de la Salud), Cuiden, Pubmed (Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.) e Ibecs. También se realizó en Google Scholar/Académico. Además, se realizaron búsquedas en bases de datos como Cochrane Plus, la Guía de Salud del SNS o el Banco de evidencias del SACYL, pero no se encontró material relacionado con los objetivos del trabajo.

Para llevar a cabo la búsqueda documental se cambió el lenguaje natural a lenguaje controlado, empleando los descriptores: DeCS y MeSH para designar conceptos en Ciencias de la Salud (Tabla 2). Se utilizó el operador booleano AND y el truncador '*'.

Tabla 2. Descriptores empleados en la búsqueda

DeCS	MeSH
Aditivos alimentarios	Food additives
Teratógenos	Teratogens
Embarazo	Pregnancy
Mujer Embarazada	Pregnant women
Teratogénesis	Teratogenesis

DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud; MeSH: Medical Subject Headings

La búsqueda no quedó acotada en cuanto al año de su publicación ni a idioma, sin embargo, se excluyeron todos aquellos documentos cuyo contenido no era relevante para el trabajo o documentos de fiabilidad dudosa. No ha sido un criterio de exclusión el no poder acceder al texto completo, sin embargo, lo ha sido el ser un artículo de pago o el no tener acceso a resumen. Los criterios de inclusión usados para seleccionar las fuentes fueron documentos que dieran respuesta a los objetivos propuestos de la

revisión y que reflejaran conclusiones acerca de la aparición o no de efectos adversos en el feto cuando se ha utilizado un aditivo alimentario.

La búsqueda se ha llevado a cabo entre los meses de diciembre del año 2017 y abril del año 2018. Tras aplicar los criterios de exclusión y realizar una lectura crítica de las fuentes encontradas, el número total de seleccionadas para esta revisión fueron 72 (Figura 1). Siendo la mayoría de ellas artículos y otros documentos publicados en la última década (Figura 2).

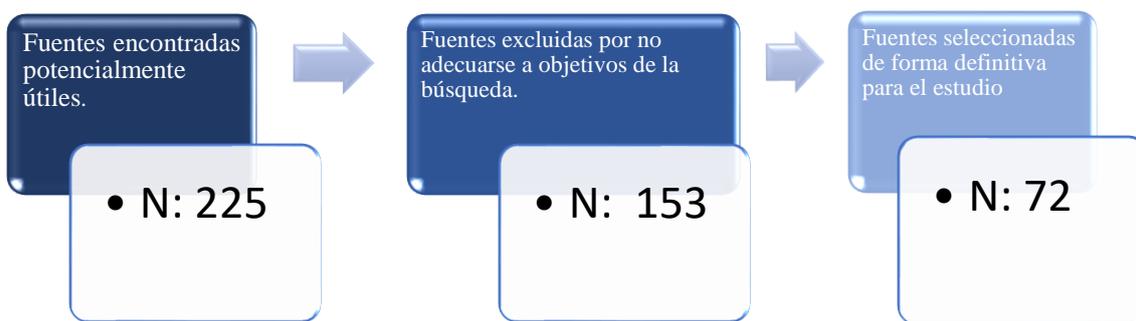


Figura 1. Diagrama de fuentes incluidas y excluidas del estudio.

Relación N° fuentes-Año de publicación

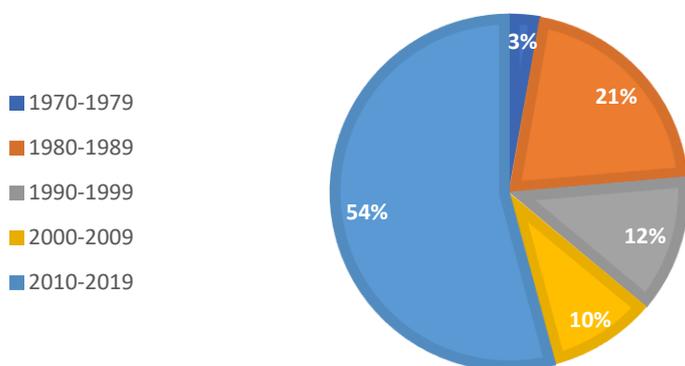


Figura 2. Relación Número de fuentes incluidas en la revisión-Año de publicación.

Algunas limitaciones del presente trabajo han sido el no poder acceder a diversas fuentes con contenido aparentemente relevante para el estudio, así como también la dificultad para la comprensión de procesos químicos y fisiológicos complejos y la falta de información acerca de estudios de teratogenicidad en algunos grupos de aditivos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Desde hace años, algunos aditivos alimentarios han sido objeto de polémica y de debate, los más preocupantes para Ortega et al. (11) son el glutamato, el aspartamo y diferentes colorantes. La seguridad de los aditivos autorizados en la actualidad en la Unión Europea (UE) ha sido evaluada por el SCF (Comité Científico de la Alimentación humana o la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria). Muchas de las aprobaciones o autorizaciones estaban datadas en los años ochenta y noventa, por eso se decidió reevaluarlos (12). La EFSA comenzó en 2013 a reevaluar sistemáticamente los aditivos utilizados en Europa (13). Del total de referencias utilizadas en el estudio la mayoría aportan contenido sobre los edulcorantes y la recomendación durante el embarazo o signos de teratogenicidad en estudios realizados (Figura 3).

Relación N° Fuentes-Grupo de aditivos

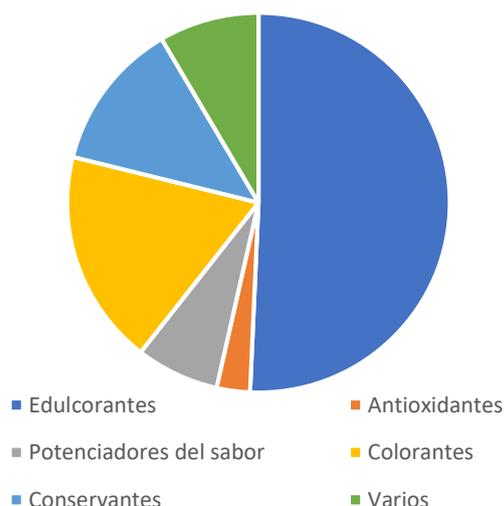


Figura 3. Relación Número de fuentes incluidas en la revisión-Grupo de aditivos

4.1 EDULCORANTES

El mercado ofrece al consumidor una gran variedad de edulcorantes, nutritivos o calóricos (son fuente de energía) y no nutritivos o no calóricos. Por ejemplo, la sacarina o el aspartamo reemplazan en numerosos casos a la sacarosa (3). Estos provocan preocupación o dudas a la población sobre su seguridad o inocuidad en el caso, sobre todo, de los edulcorantes artificiales.

Tanto la ADA (American Dietetic Association) como la “International Sweeteners Association”, una organización sin fines lucrativos reconocida por la OMS y por la

Comisión Europea, afirman –según Romeiro y Delgado (14)- que la ingesta de edulcorantes por parte de la mujer embarazada no tiene riesgo alguno, conclusión a la que llega también González (15). Sin embargo, Pope et al. (16) concluyen que se necesita más investigación y Durán et al., 2017 (17) que con la mujer embarazada y el lactante se debe tener una precaución especial. Asimismo, Reid et al. (18) en la revista ‘Pediatrics’ en 2016 subrayan que existe poca e inconsistente información acerca de la exposición a estos edulcorantes durante la gestación e infancia humana.

Sharma et al. (19) hablan de un estudio realizado en Dinamarca en 59.334 mujeres embarazadas en el cual se descubrió que la ingesta de bebidas edulcoradas artificialmente se asociaba con riesgo de parto prematuro. Dicho artículo dice que la mujer embarazada es un grupo de población susceptible a los posibles efectos adversos de los edulcorantes no calóricos o no nutritivos, que deberían usar los productos que contienen estos aditivos con precaución, así como que deberían ser informados de posibles riesgos potenciales basándonos en la evidencia que existe a día de hoy.

Es cierto que los estudios de toxicidad en humanos son escasos, pero las investigaciones afirman que los edulcorantes son seguros para la población en general, también para la mujer embarazada y la población infantil según la evidencia actual, aunque en estos grupos se deben usar con moderación, en cantidades de acuerdo con las IDA. No obstante, sabemos que la inocuidad de los edulcorantes aun habiendo sido aprobados por la FDA (U.S. Food and Drug Administration) seguirá siendo objeto de investigaciones futuras (20) (21). Los edulcorantes a raíz del número de fuentes encontradas para el estudio se pueden afirmar que son un grupo bastante estudiado a lo largo del tiempo. El aspartamo ha sido el edulcorante del que más información acerca de sus posibles efectos adversos en el feto se ha encontrado. Se han encontrado resultados dispares, algunos artículos hacen referencia al peligro o advertencia del consumo de este grupo de aditivos en la mujer embarazada. Aunque la mayoría de los artículos y otras fuentes concluyen que pueden consumirse sin peligro, gran parte de ellos coinciden que debe hacerse dentro de los límites recomendados. A continuación, se muestran los resultados encontrados de los diferentes edulcorantes incluidos en el estudio.

La exposición a través de la dieta al **Manitol (E-421)** durante el embarazo parece no afectar al feto ya que es mínimamente absorbido en el tracto gastrointestinal (22).

La taumatina (E-597) se utiliza en Japón desde el año 1979, figura como GRAS (Generalmente reconocido como seguro) en Estados Unidos desde 1984. Acorde a los criterios del JEFCA y la EFSA, este edulcorante es seguro (17) (23).

Higginbotham et al. (24) publican un estudio en ratas en la revista “Food and Chemical Toxicology”, no se observó efecto teratogénico. Tampoco demostró ser teratogénica ni mutagénica según Rubén, 2010 (23). Camean y Repetto, 2012 (25) reflejan un estudio de 13 semanas en humanos con una dosis de taumatina de 280 mg diarios y no se observó ningún efecto de este consumo. Se vieron las mismas conclusiones que en los otros estudios mencionados.

El **acesulfamo K o potásico (E-950)** desde que fue aprobado por la FDA, se ha revisado su toxicidad en multitud de ocasiones (3) (23). Se expulsa intacto sin ser metabolizado en el cuerpo humano, atraviesa la placenta, sin embargo, existen pocos estudios en relación a la seguridad de este edulcorante en el embarazo, además Durán et al., 2017 (17) expone que en una investigación en animales se confirmó que los fetos expuestos a este edulcorante a través del líquido amniótico tendrían una mayor preferencia por las soluciones dulces en su etapa adulta.

Caballero (26) afirma que no se han encontrado efectos adversos en el crecimiento ni en la fertilidad, tampoco daños histológicos ni teratogenicidad, pero sugiere que se emplee con precaución debido a los efectos genotóxicos vistos en estudios realizados en ratones.

Sousa (3) habla de dos estudios de teratogenicidad en ratas gestantes publicados en 1975 y 1976 que concluyeron que no se vieron alteraciones teratógenas atribuibles al edulcorante y Rubén, 2010 (23) afirma que se desconocen problemas de toxicidad.

Durán et al., 2017 (17) habla de la existencia de un estudio de cohortes prospectivo en 60.761 embarazadas en el cual se demostró que la ingesta de más de una porción al día de bebidas con edulcorantes no nutritivos que contuvieran acesulfamo K y **aspartamo**, estaba asociado con un riesgo de parto prematuro, lo mismo sucedía con el consumo de bebidas azucaradas. Sin embargo, en otro estudio de cohortes con 8.114 embarazadas sólo se observó este riesgo con el consumo de bebidas azucaradas y no con bebidas que contuvieran aspartamo y acesulfamo K. Como aclaración es necesario decir que la incidencia de parto prematuro no fue alta, y que el aumento de este riesgo estaba relacionado también con la inducción mecánica de esos partos.

El **aspartamo (E-951)** es la sustancia que mayores quejas y problemas ha dado a la FDA, incluso más que otros productos y fármacos, ha sido revisado durante más de 30 años. Hoy en día está aprobado en más de 90 países por organismos como el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JEFCA), o también por la FDA y se podría decir que ha sustituido a la sacarina como edulcorante en numerosas bebidas y otros productos. El aspartamo cruza la barrera placentaria y está formado por los aminoácidos aspártico y fenilalanina, se ha revisado en numerosas ocasiones, debido a muchas causas, entre ellas se pensaba que podía tener potencial de daño neurológico por el metanol, un metabolito de este edulcorante, pero hoy en día sabemos que la concentración de metanol en el aspartamo es inferior a la que podemos encontrar en productos de origen natural que son de consumo diario, las mismas conclusiones encontraron Yost, 1989 (27), Romeiro y Delgado, 2013 (14) y Durán et al., 2017 (17). En 2013 la EFSA publicó resultados de evaluación favorables para su consumo (13) (17) (21) (28) (29) (30).

González (15) publica que no existe evidencia a día de hoy para afirmar que el aspartamo y otros edulcorantes como la sucralosa (E-955) o acesulfamo K (E-950) aumenten el riesgo de aparición de malformación congénita y Bantle et al. (31) realizó un estudio clínico en embriones de anfibio en 1990 para evaluar la posible toxicidad del aspartamo y otras sustancias y no se observaron efectos teratogénicos ni que hubiera potencial teratogénico.

Guerrero y Mora (29) afirman tras la realización de una revisión de bibliografía que hoy en día existe todavía controversia por haber investigaciones con resultados que atribuyen a este edulcorante daños al feto en la gestación entre otros problemas para el humano, mientras que otros autores afirman que es seguro si el consumo es menor a la IDA, se añade también en dicha revisión que el aspartamo no se recomienda consumir en la embarazada. Caballero (26) afirma lo anterior y añade que las afirmaciones falsas en Internet acerca de su seguridad, no han sido probadas. El libro concluye que en las mujeres embarazadas su consumo es cuestionable pero que el riesgo es pequeño, y que, por lo tanto, se podrían buscar edulcorantes alternativos con riesgos menores.

Finalmente, Ortega et al. (11) menciona un experimento realizado en animales a los cuales se les administró aspartamo (entre 3-9 g/Kg/día, cantidad 1000 veces mayor que la ingesta humana) durante la gestación y lactancia tenían crías con retraso en la acción

de abrir los ojos, nadar o tener posición erguida. Este último autor afirma que sería recomendable que la mujer embarazada se abstuviera de su consumo.

El **ciclamato (E-952)** es usado en la industria alimentaria desde los años 50 como sales de calcio o sodio del ácido ciclohexil-sulfámico. A veces se usa en mezclas con sacarina. Investigaciones en el pasado afirmaron riesgo potencial de provocar cáncer de vejiga en ratas, al igual que la sacarina. La OMS respalda la afirmación de inocuidad y no toxicidad del ciclamato, además su uso está apoyado por la EFSA. Un 37% del ciclamato que es ingerido es absorbido en el intestino, un tercio del 63% restante se metaboliza por la flora intestinal, formándose ciclohexilamida. Existen numerosas investigaciones en las cuales se ha mostrado en animales de experimentación que la ciclohexilamida podría ser una sustancia teratógena y con potencial cancerígeno (21) (28) (32) (23). Durán et al., 2017 (17) concluye que este edulcorante atraviesa la barrera placentaria para llegar al líquido amniótico en una proporción de un cuarto de la concentración de la sangre de la madre y que un estudio en ratas ha demostrado que el consumo de ciclamato al 5% produjo disminución del aumento del peso materno en la etapa gestante.

La **isomaltulosa (E-953)** se comenzó a utilizar en la década de los 80 en Japón (33). Estudios en ratas gestantes y conejos blancos realizados en 1989 y 1990 concluyen que no se observó toxicidad maternal, tampoco malformaciones en el desarrollo fetal y embrionario (34) (35). Por último, Lina et al. (33) revisó estudios toxicológicos realizados con la isomaltulosa y se concluyó que no se observaron efectos teratogénicos ni toxicidad hacia la madre, además se vio gracias al test de Ames que no había potencial mutagénico.

La **sacarina (E-954)**, con una IDA inferior a otros edulcorantes (5mg/Kg de peso corporal). Se elimina de nuestro organismo sin metabolizarse. Fue el primer edulcorante no nutritivo (ENN) o no calórico que comenzó a comercializarse, en la primera y segunda guerra mundial se utilizó debido a la escasez de producción de caña de azúcar. Hoy en día está aprobada en más de 90 países (21). Durán et al., 2017 (17) escribe acerca de un estudio llevado a cabo con monos Rhesus, en el que se vio que la eliminación de este edulcorante en el feto era más lenta que por parte de la madre, lo cual hace pensar que podrían darse grandes acumulaciones en el feto, se sabe que la sacarina atraviesa la placenta materna pero no existe evidencia de que se acumule en los

tejidos (5) (13) (17), aunque González (15) postula que se debería evitar o reducir el consumo de este edulcorante por esa razón. La seguridad de este aditivo ha estado siempre rodeada de controversia científica, incluso en la actualidad. En la década de los 60 unos investigadores afirmaron que este edulcorante a dosis altas podría inducir cáncer de vejiga en las ratas de los experimentos y en los años 70 su uso se prohibió en algunos países por los posibles efectos toxicológicos tras su consumo (5) (23) (26).

Dropkin et al. (36) no encontraron indicios de malformación en los embriones de los animales con los que se experimentó en su estudio.

Caballero (26) expone que en mamíferos la toxicidad es baja, además algunos resultados en estos estudios se han atribuido a las impurezas que contenía el edulcorante, así lo concluye Colson et al. (37) en un estudio en el cual se estudiaron diferentes tipos de sacarina con contaminantes como la orto toluenosulfonamida entre otros. Algunos de estos contaminantes de la sacarina tenían efecto teratogénico y otros no, los autores concluyen que es necesaria un grado alto de pureza si la sacarina va a ir destinada al consumidor.

Por último, Durán et al., 2017 (17) comenta que se ha visto en estudios con animales que no hay riesgo de malformaciones en los animales con exposición de dosis de 100 a 400 veces la IDA humana. Y que un estudio de casos y controles no demostró aumento del riesgo de la aparición de abortos espontáneos en mujeres consumidoras de este edulcorante.

La **sucralosa (E-955)** fue descubierta en 1976 y aprobada por la FDA y la Comisión Europea en 1988 y 2002 respectivamente (23) (21). No se observaron efectos adversos en el feto de los animales que fueron estudiados en diferentes estudios de toxicidad. En 2 estudios de tolerancia en humanos no se observaron efectos adversos detectables desde el punto de vista clínico y bioquímico (15) (26) (38) (39) (40). Caballero (26) concluye que no hay problema de toxicidad con este edulcorante. Toop et al. (40) llevaron a cabo un ensayo clínico y vieron que el consumo de sucralosa durante el periodo de gestación y lactancia tenía cierto potencial para actuar negativamente en la salud metabólica de la madre, lo cual podría tener en el futuro repercusiones en la salud de la descendencia en estos animales en que se experimentó. Oliveros et al. (39) concluye con su estudio que la alimentación con sucralosa causaba alteraciones en el metabolismo lipídico hepático tanto en la madre como en el feto asociado también con

cambios en el metabolismo de carbohidratos. Por último, Ramírez, 2017 (41) escribe en su trabajo que a dosis mayores de 250 mg/Kg por día puede causar teratogenicidad.

El **alitamo (E-956)** es un dipéptido formado por ácido aspártico y alanina. En el año 2002 la JEFCA revisó la seguridad de este edulcorante (17) (28). Pérez et al. (42) concluyen que no se encontraron signos de toxicidad ni teratogenicidad en los estudios que revisaron.

La **neohesperidina dihidrocalcona (NHDC) (E-959)** ha sido revisada desde hace 40 años en cuanto a su uso como edulcorante. Se estudió la posible teratogenicidad y la embriotoxicidad de este edulcorante en ratas, todos los fetos de las hembras fueron viables, la administración no alteró nada, por eso se concluyó que no se observaron efectos embriotóxicos, teratogénicos o fetotóxicos (43).

La **estevia (E-960)**, un edulcorante que no aporta calorías (13), se transforma en esteviol en el colon gracias a la acción de las bacterias que habitan este órgano, se absorbe después y se excreta finalmente por medio de la orina (5) (21). Usami et al. (44) realizaron un estudio en ratas y no se vieron signos fetales de toxicidad, tampoco en la madre. Y Salvador et al. (45) concluye que los estudios realizados han demostrado que el extracto purificado de la hoja de Stevia es seguro como aditivo alimentario para toda la población, también para la mujer embarazada.

El **neotamo (E-961)** es un edulcorante artificial que se metaboliza y elimina de nuestro organismo en un periodo corto de tiempo (13), Durán et al., 2017 (17) mencionan numerosos estudios llevados a cabo en especies como ratones, ratas, perros, conejos, y en el humano, y concluye que el neotamo no produce problemas de teratogenicidad ni del desarrollo.

Canimoglu y Rencuzogullari (46) estudiaron los efectos citotóxicos y de genotoxicidad del **maltitol (E-965)** además de investigar la posible teratogenicidad y embriotoxicidad, concluyéndose que no producía teratogenicidad, pero se vio que podía disminuir el peso de los fetos causando crecimiento retardado cuando se administraron altas dosis.

El **xilitol (E-967)**, un edulcorante conocido desde hace más de 90 años y utilizado en productos para diabéticos, no ha demostrado toxicidad alguna incluso con dosis diarias de 400g durante largos periodos de tiempo en el ser humano, aunque Rubén, 2010 (23)

menciona también que pocas sustancias han sido objeto de tanta de investigación como lo ha sido esta.

Smiths-Van Prooijs et al. (47) y Shimizu et al. (48) realizaron estudios con **eritritol (E-968)**, en ratas y conejos respectivamente en los cuales se concluye que no se encontraron efectos fetotóxicos, embriotóxicos o signos de teratogenicidad con las condiciones de estudio que se fijaron.

El **advantamo (E-969)** es un edulcorante de similares características al aspartamo (28). Otabe et al. (49) resumen los resultados de distintos estudios de teratogenicidad llevados a cabo en roedores y conejos, no se observaron efectos teratogénicos en ninguno de los dos animales.

4.2 CONSERVANTES

Caballero (26) afirma que, en experimentos en ratas, altas dosis administradas de **ácido sórbico (E-200)** no han demostrado teratogenicidad, carcinogenicidad o mutagenicidad, tampoco efectos sobre el crecimiento ni en la ganancia de peso de los animales experimentados. Las mismas conclusiones acerca del ácido sórbico y sus sales (**Sorbato de Potasio (E-202)** y **Sorbato de Calcio (E-203)**) se encuentran plasmadas en otros trabajos (41) (50).

Los **sulfitos (Dióxido de Azufre (E-220); Sulfito de Sodio (E-221); Sulfito ácido de Sodio (E-222); Sulfito de Potasio (E-225); Sulfito de Calcio (E-226); Sulfito ácido de Calcio (E-227); Sulfito ácido de Potasio (E-228))** no se acumulan en los tejidos, ya que es una sustancia que, a pesar de alcanzar altos niveles, es eliminado tras la absorción. Boix (51) dice que es importante el control de los sulfitos debido a sus efectos citotóxicos, mutagénicos además de otros efectos adversos, y Caballero (26) concluye que no ha demostrado ser teratógeno ni cancerígeno, pero en ensayo clínicos ha potenciado el efecto de la N-metil-N-nitro-nitrosoguanidina provocando adenocarcinomas en estómago.

Los **nitritos y nitratos (Nitrito de sodio: E-250 y Nitrato de Sodio: E-251)** son conocidos por su relación con la creación de N-nitrosaminas y la aparición de metahemoglobinemia. El mayor problema de los nitritos y nitratos en los alimentos es el potencial que tiene el HNO₂ para reaccionar con aminas y formar N-nitroso compuestos (NOC) que tienen actividad teratogénica, además de poder mutágeno y carcinógeno (52). Todo esto provoca preocupación entre los grupos de consumidores, entre ellos está

la mujer gestante (26). La toxicidad asociada a la ingestión crónica de nitratos y nitritos es baja, sin embargo, algunos estudios en animales de experimentación dicen que estos pueden causar efectos transplacentarios, pero no se han demostrado de manera correcta los efectos teratogénicos y fetotóxicos que se les han ido atribuyendo. En estudios en cobayas se ha visto que causaron lesiones inflamatorias en útero y lesiones en la placenta. En otros muchos estudios se demostró la posibilidad de que podrían inducir metahemoglobinemia en el feto, pero no se han comprobado efectos teratogénicos y existen datos contradictorios (53).

Globus y Samuel (54), Roth et al. (55) y Shimada (56) publicaron estudios llevados a cabo en roedores gestantes en los años 1978, 1987 y 1989 respectivamente, a los cuales se les administró nitrito de sodio de diversas formas. Los tres estudios concluyen con que no se observaron efectos embriotóxicos o teratogénicos, aunque tanto Globus y Samuel (54) como Roth et al. (55), vieron que la eritropoyesis estaba afectada, estaba estimulada gracias al aditivo según los resultados y concluyen que provocó mortalidad en la descendencia. Por último, Vargas et al. (57) afirman que los productos alimentarios que poseen en su composición nitratos y/o nitritos no son un riesgo para el consumidor adulto, aunque en la dieta de los niños y de la mujer embarazada estos productos deberían estar ausentes.

El **ácido benzoico (E-210)** y sus sales (**Benzoato de Sodio (E-211)**; **Benzoato de Potasio (E-212)**; **Benzoato de Calcio (E-213)**; **Etil-P-Hidroxibenzoato (E-214)**; **Etil-P-Hidroxibenzoato de Sodio (E-215)**; **Propil-P-Hidroxibenzoato de Sodio (E-217)**; **Metil-P-Hidroxibenzoato (E-218)** y **Metil-P-Hidroxibenzoato de Sodio (E-219)**) han demostrado toxicidad baja (26), se eliminan por medio de la orina. En estudios en ratones apareció ataxia, convulsiones y otros problemas a nivel del sistema nervioso central. Con el consumo de 1g de benzoato al día en humanos durante 90 días no se observaron efectos adversos ni teratogénicos (41). Existe un estudio en ratones en el cual se concluye que el **benzoato potásico (E-212)** puede provocar efectos teratogénicos mientras se desarrolla el ojo fetal del ratón. No se vio por el contrario que afectara al desarrollo del tubo neural del embrión de pollo (50). En el caso del **metil parabeno o metil P-hidroxibenzoato (E-218)** Soni et al. (58) concluye tras realizar una revisión de estudios disponibles que no se ha demostrado su teratogenicidad.

4.3 COLORANTES

La industria alimentaria utiliza los colorantes para resaltar el color natural del alimento, añadir el color que se ha perdido en el tratamiento del alimento, uniformizar el color o simplemente crearlo más llamativo para el consumidor (59). Existe la creencia de que los colorantes naturales son menos perjudiciales que los sintéticos, los dos tipos se evalúan mediante los mismos métodos en el laboratorio en cuanto a su toxicidad (26). Shuqiang et al. (60) y Velásquez y González (61) afirman que se han visto efectos de teratogenicidad causados por los colorantes sintéticos. Los colorantes a diferencia de otros aditivos sufren bastantes variaciones de un país a otro en cuanto a aprobados o no para el consumo.

Los colorantes de la cúrcuma (**Curcuminas: E-100**) no se absorben en gran cantidad en el intestino, la parte absorbida se eliminaría rápidamente mediante la vía biliar, ha demostrado poca toxicidad, Figueruelo (62) afirma que la especia completa de donde se extrae este aditivo es capaz de provocar efectos teratogénicos en algún estudio realizado. Calles (63) y Gopinath y Karthikeyan (64) afirman que es seguro y que no fue teratogénico ni mutagénico en los estudios con roedores, se comenta también que no existen datos clínicos acerca de la seguridad en la gestación humana.

La **tartrazina (E-102)** es un derivado nitroso. Caballero, 2008 (26), Bejarano et al., 2015 (59) y Medina, 2016 (65) hacen referencia a la posible relación entre colorantes y TDAH, y la tartrazina y otros colorantes azoicos y la relación con problemas de reacción alérgica. En estudios realizados en ratas a las cuales se les administró el aditivo en días específicos del periodo de gestación, no se encontraron malformaciones en el feto o alteraciones teratogénicas (66) (67) (68).

Collins et al., 1993 (69) llevó a cabo otro estudio similar al realizado con otros colorantes, en que se evalúan los posibles efectos teratogénicos de la **eritrosina (E-127)** en ratas, se concluye que no se vieron efectos teratogénicos ni alteraciones del desarrollo, la dosis más alta administrada fue de 800 mg/Kg.

Collins et al., 1989 (70) administraron el colorante **Rojo Allura AC (E-129)** a ratas hembra durante la gestación, tras la necropsia se pudo ver que no había daño teratogénico. En otro estudio de los mismos autores publicado en el mismo año, pero en

otra revista diferente se administró el colorante a ratas gestantes y tampoco se observaron daños toxicológicos ni efectos teratogénicos (71).

Por último, en cuanto al **Verde S (E-142)**, Clode (72) realizó un estudio experimental en que se administró a ratas preñadas el colorante y no se observaron anomalías ni en la madre ni en el feto, simplemente se vio que una gran parte de los fetos tenían grandes cantidades de moco en la tráquea, pero no se consideró un efecto teratogénico. Brantom et al. (73) administraron el colorante a ratones y no se vieron efectos adversos que pudieran atribuirse a este colorante.

4.4 ANTIOXIDANTES

Tomassi y Silano (74) hablan acerca de la seguridad del **tocoferol** en todas sus formas (**Extractos naturales ricos en tocoferol (E-306)**, **alfa tocoferol (E-307)**, **gamma tocoferol (E-308)** y **delta tocoferol (E-309)**) como aditivo alimentario. Las conclusiones que aportan estos autores son que, tras los estudios de toxicidad y teratogenicidad llevados a cabo en el tiempo se vio que este antioxidante en las formas que se enumeran en el título es seguro.

Schardein et al. (75) evaluaron la posible teratogenicidad del antioxidante **EDTA Etileno diamina tetra acetato (E-385)** y algunas de sus sales. El estudio concluye con que no se vieron efectos teratogénicos.

4.5 POTENCIADORES DEL SABOR

El **glutamato monosódico (GMS) (E-621)** ha sido estudiado y revisado en multitud de ocasiones desde su introducción como aditivo alimentario, se caracteriza por ser la sustancia que da lugar al quinto sabor o umami (76). Medina (65) afirma que el glutamato monosódico es calificado como neurotóxico y excitotóxico incluso a dosis bajas (el glutamato y el aspartato son los aminoácidos neurotransmisores más excitadores que existen en el cerebro humano) (11). Ortega et al. (11) afirman que altas cantidades de este aditivo administradas a hembras embarazadas primates provocaron lesiones en el hipotálamo del feto en la última etapa de la gestación. En el artículo se afirma que es debido a que el hipotálamo no está protegido por la barrera hematoencefálica en ningún momento del ciclo vital y permanece en contacto con los tóxicos que por la sangre circulan. Por lo tanto, concluyen que niveles altos de glutamato monosódico provocan destrucción de células neuronales del hipotálamo (en

los estudios se administró 2-5 g/Kg), pero los niveles a los que eso ocurre no se alcanzan con la ingesta humana (La ingesta diaria humana está en 35 mg/kg). The y Dryden (77) realizaron un estudio con embriones de pollo y se afirmó que este aditivo no producía malformaciones en el desarrollo ni se veía alterado su crecimiento.

Tóth et al. (78) y Park y Choi (79) concluyen que el glutamato monosódico puede cruzar la placenta, además Park y Choi (79) añaden que la administración de este aditivo a los ratones gestantes provocó baja ganancia de peso durante el periodo de lactancia en los ratones nacidos de esas hembras. Von Diemen y Trindade (80) concluyen que además de causar un descenso en patrones de crecimiento y ganancia de peso, el glutamato monosódico presentó una relación de dosis-dependencia en cuanto al peso y longitud.

Finalmente, Niño (76) afirma que utilizando el glutamato a las dosis actuales fijadas y recomendadas es seguro para el consumo humano y no hay efecto nocivo, ya que tras los estudios realizados en los pasados 25 años desde el 2010 esto ha sido aceptado por numerosos organismos internacionales como la “U.S Food and Drug Administration” (FDA) o la OMS. El informe concluye afirmando que el glutamato monosódico no cruza la barrera placentaria y que con los datos de los últimos estudios no se pueden afirmar efectos carcinogénicos ni teratogénicos.

5. Conclusiones

1. Los resultados de la revisión indican que los aditivos estudiados (Anexo IV) se consideran no tóxicos para el consumo de la mujer gestante tras haber sido evaluados en distintos estudios de embriotoxicidad o tras haber sido declarados seguros para la ingesta por organismos internacionales.
2. Algunos autores señalan que debe limitarse la ingesta de algunos de ellos (sacarina, aspartamo, nitritos), incluso eliminar los alimentos en que aparezcan durante el embarazo dado que, a pesar de no haberse demostrado teratogenicidad en la especie humana, han provocado efectos en animales de experimentación. Hay que tener en cuenta que las dosis de aditivo utilizadas en los estudios no llegan a alcanzar la ingesta normal del ser humano.
3. Algunos aditivos tienen efectos positivos, por ejemplo, los edulcorantes no calóricos pueden ser una herramienta para prevenir el sobrepeso y obesidad.
4. La Enfermería debería hacer uso de la evidencia científica para realizar recomendaciones dietéticas a mujeres susceptibles de embarazo o a las ya gestantes en cuanto a los aditivos alimentarios.

Futuras líneas de investigación e implicaciones para la práctica

Las implicaciones para la práctica que pueden derivar del presente estudio tienen como objetivo exponer la evidencia presente y la información actual de este tema a la mujer embarazada y a la comunidad en general, actuando tanto desde la atención Especializada como desde la atención Primaria.

Las propuestas de actuación futuras bien podrían ser la monitorización de la ingesta de aditivos alimentarios en la embarazada basándonos en los alimentos que los contienen, la creación de campañas que muestren la evidencia actual desmitificando bulos que pueden existir en cuanto a la alimentación durante la gestación, la elaboración de programas de prevención de defectos congénitos o la realización de estudios descriptivos con trabajo experimental. Además, existen otros compuestos, no considerados aditivos alimentarios (acrilamida), la irradiación alimentaria, fármacos, como el ácido valproico, o productos cosméticos cuyos efectos sobre el desarrollo embrionario o fetal no están bien definidos y que deberían ser objeto de más estudios.

6. Bibliografía

1. Perote Alejandro A, Polo Jiménez S. Nutrición y dietética en los estados fisiológicos del ciclo vital. Primera ed. Madrid: FUDEN; 2017.
2. Mephram B. Food additives: An ethical evaluation. *British Medical Bulletin*. 2011; 99(1). Disponible en: <https://academic.oup.com/bmb/article/99/1/7/297198>
3. Arteiro FRS. Stress oxidativo e genotoxicidade em ratinhos expostos a acesulfame K. Trabajo de fin de grado. Aveiro: Universidade de Aveiro, Departamento de Biologia.2010. Disponible en: <http://ria.ua.pt/handle/10773/3865>
4. Teixeira Polônio ML, Peres F. Consumo de aditivos alimentares e efeitos à saúde: desafios para a saúde pública brasileira. *Cadernos de Saúde Pública*. 2009; 25(8). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2009000800002&script=sci_abstract&tlng=pt
5. Akrami Yus P. Edulcorantes alimentarios y su importancia en la alimentación. Trabajo de Fin de Grado. Madrid: Universidad Complutense, Departamento de Nutrición y Bromatología II. Facultad de Farmacia.2016. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/SHIRIN%20PATRICIA%20AKRAMI%20YUS.pdf>
6. Ibáñez FC, Torre P, Irigoyen A. Aditivos Alimentarios. Universidad Pública de Navarra., Área de Nutrición y Bromatología.2003. Disponible en: http://www.nutricion.org/publicaciones/revista_agosto_03/Funcionales/aditivos.pdf
7. García Gimeno RM. Aditivos Alimentarios. Córdoba: Universidad de Córdoba, Departamento de Bromatología y Tecnología de los Alimentos.2015. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/242690388_ADITIVOS_ALIMENTARIOS
8. Serra-Majem I, Riobó Serván P, Belmonte Cortés S, Anadón Navarro A, Aranceta Bartrina J, Franco Vargas E, et al. Chinchón declaration; decalogue on low-and no-calorie sweeteners (LNCS). *Nutrición Hospitalaria*. 2014; 29(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24679013>
9. Frances Ribera L. Factores nocivos para el desarrollo de la gestación. *Revista ROL de Enfermería*. 1998;(236). Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/97893/1/519918.pdf>
10. Bermejo Sánchez E. Valoración de teratógenos y pautas a seguir ante el niño prenatalmente expuesto a un teratógeno. En *Pediatría AAEd. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Genética-Dismorfología.*: Exlibris; 2010. p. 107-115. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-geneticadismorfologia-0>
11. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, Berbel Tornero O, Romero KH, Rubalcava L, Martínez Salcedo E, et al. Neurotóxicos medioambientales (IV)*. Tabaco, alcohol, solventes flúor y aditivos alimentarios: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y postnatal y medidas preventivas. *Acta Pediátrica española*. 2006; 64(10). Disponible en: <http://www.pehsu.org/wp/pdf/neurotoxicos4.pdf>
12. AECOSAN. Agencia Española de consumo sayn. Preguntas y respuestas sobre aditivos alimentarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad., Subdirección General de Promoción de la Seguridad Alimentaria.2015. Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/subdetalle/aditivos_alimentarios.htm
13. López Brito FS. Punto de Acuerdo. México: Senado de la República.2017. Disponible en: http://www.senado.gob.mx/sgsp/gaceta/63/3/2017-10-261/assets/documentos/PA_PAN_COFEPRIS.pdf
14. Romeiro S, Delgado M. Aditivos alimentares: Conceitos básicos, legislação e controvérsias. *Revista Nutricias*. 2013;(18). Disponible en:

- http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-72302013000300006
- 15 González Chávez A. Posición de consenso sobre las bebidas con edulcorantes no calóricos y su relación con la salud. *Revista Mexicana de Cardiología*. 2013; 24(2). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-21982013000200001
 - 16 Pope E, Koren G, Bozzo P. Sugar substitutes during pregnancy. *The College of Family Physicians of Canada*. 2014; 60(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4229159/>
 - 17 Durán Agüero S, Salazar C, Espinoza J, Fuentealba F. ¿Se pueden recomendar en el embarazo los edulcorantes no nutritivos? *Revista Chilena de Nutrición*. 2017; 44(1). Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182017000100014
 - 18 Reid AE, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Constein L, Mann A, et al. Early Exposure to Nonnutritive Sweeteners and Long Term Metabolic Health: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2016; 137(3). Disponible en: <http://pediatrics.aapublications.org/content/137/3/e20153603.long>
 - 19 Sharma A, Amarnath S, Thulasimani M, Ramaswamy S. Artificial sweeteners as a sugar substitute: Are they really safe? *Indian Journal of Pharmacology*. 2016; 48(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4899993/>
 - 20 Marinovich M, Galli CL, Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C. Aspartame, low-calorie sweeteners and disease: Regulatory safety and epidemiological issues. *Food and Chemical Toxicology*. 2013; 60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23891579>
 - 21 Aldrete Velasco J, López García R, Zúñiga Guajardo S, Riobó Serván P, Serra Majem L, Fernández SA, et al. Análisis de la evidencia disponible para el consumo de edulcorantes no calóricos. Documento de expertos. *Medicina Interna de México*. 2017; 33(1). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0186-48662017000100061&script=sci_abstract
 - 22 Freinkel N, Lewis NJ, Akazawa S, Gorman L, Potaczek M. The honeybee syndrome: teratogenic effects of mannose during organogenesis in rat embryo culture. *Transactions of the Association of American Physicians*. 1983; 96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6679963>
 - 23 Rubén Alonso J. *Edulcorantes Naturales*. La Granja. 2010; 12(2). Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=476047396002>
 - 24 Higginbotham JD, Snodin DJ, Eaton KK, Daniel JW. Safety evaluation of thaumatin (Talin Protein). *Food and Chemical Toxicology*. 1983; 21(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6686588>
 - 25 Camean Fernández AM, Repetto Jiménez M. *Toxicología alimentaria*. Madrid: Diaz de Santos; 2012.
 - 26 Caballero Torrés ÁE. *Temas de Higiene de los Alimentos* Cheping Sánchez N, editor. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008. Disponible en: <https://scea.files.wordpress.com/2012/05/libro-higiene-de-alimentos.pdf>
 - 27 Yost DA. Clinical safety of Aspartame. *American Family Physician Journal*. 1989; 39(2). Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2644789>
 - 28 García Almeida JM, Casado Fdez MG, García Alemán J. Una visión global y actual de los edulcorantes. *Aspectos de regulación. Nutrición Hospitalaria*. 2013; 28(4). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013001000003
 - 29 Guerrero Villegas T, Mora Flores G. Posibles riesgos para la salud debido al consumo de aspartame. *Enfoque UTE*. 2014; 5(2). Disponible en: <http://ingenieria.ute.edu.ec/enfoqueute/index.php/revista/article/view/36>
 - 30 Fernanda Gayol M. Un análisis del consumo de Aspartamo desde la perspectiva de programas de investigación. *Problemas del conocimiento en Ingeniería y Geología*. 2003; 1. Disponible en :

<http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n1/0186-4866-mim-33-01-00061.pdf>

- 31 Bantle JA, Fort DJ, Rayburn JR, DeYoung DJ, Bush SJ. Further validation of FETAX: evaluation of the developmental toxicity of five known mammalian teratogens and non- teratogens. *Drug and Chemical Toxicology*. 1990; 13(4). Disponible en:
<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/01480549009032286?needAccess=true>
- 32 Pérez T, Acosta N, Gamboa A, Mantilla J, Montoya M, Vásquez J, et al. Revisión sistemática de literatura - Ciclamatos. Bogotá D.C., Colombia: Instituto Nacional de Salud, Unidad de Evaluación de Riesgos para la Inocuidad de Alimentos UERIA, Subdirección de Investigación.2017. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12387299>
- 33 Lina B, Jonker D, Kozianowski G. Isomaltulose (Palatinose): a review of biological and toxicological studies. *Food and Chemical Toxicology*. 2002; 40(10). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12387299>
- 34 Waalkens-Berendsen DH, Koëter HB, Schlüter G, Renhof M. Developmental toxicity of isomalt in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 1989; 27(10). Disponile en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2606400>
- 35 Waalkens Berendsen DH, Koëter HBWM, Van Marwuk MW. Embryotoxicity / Teratogenicity of Isomalt in rats and rabbits. *Food and Chemical Toxicology*. 1990; 28(1). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2312011>
- 36 Dropkin RH, Salo DF, Tucci SM, Kaye GI. Effects on mouse embryos of in utero exposure to saccharin: teratogenic and chromosome effects. *Archives of Toxicology*. 1985; 56(4). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3994513>
- 37 Colson A, Lederer J, Michiels J. Ocular lesions induced by saccharin and its pollutants in the rat fetus. *Journal Français D'Ophthalmologie*. 1984; 7(5). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6438215>
- 38 Kille JW, Tesh JM, McAnulty PA, Ross FW, Willoughby CR, Bailey GP, et al. Sucralose: Assesment of teratogenic potential in the rat and the rabbit. *Food and Chemical Toxicology*. 2000; 38(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10882817>
- 39 Oliveros L, Giménez I, Giménez MS. Effect of sucrose feeding during pregnancy on rat maternal and fetal liver lipid and glycogen metabolism. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 1995; 59(3). Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bbb1992/59/3/59_3_412/_article
- 40 Toop CR, Muhlhauster BS, O'Dea K, Gentili S. Consumption of sucrose, but not high fructose corn syrup, leads to increased adiposity and dyslipidaemia in the pregnant and lactating rat. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2015; 6(1). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25523154>
- 41 Ramirez Castilla EF. Toxicología de los alimentos. Trabajo Monográfico. Lima: Universidad Nacional Agraria La Molina, Facultad de Industria Alimentaria.2017. Disponible en:
<http://repositorio.lamolina.edu.pe/handle/UNALM/3006>
- 42 Pérez T, Acosta N, Gamboa A, Mantilla J, Montoya M, Vásquez J, et al. Revisión sistemática de literatura. Alitame. Bogotá D.C Colombia: Instituto Nacional de Salud, Subdirección de Investigación, Unidad de Evaluación de Riesgos para la inocuidad de Alimentos UERIA.2011. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/Rsl-alitame-final.pdf>
- 43 Waalkens-Berendsen DH, Kuilman-Wahls MEM, Bär A. Embriotoxicity and teratogenicity study with neohesperidin dihydrochalcone in rats. *Regulatory*. 2004; 40(1). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15265608>

- 44 Usami M, Sakemi K, Kawashima K, Tsuda M, Ohno Y. Teratogenicity study of stevioside in rats. *Eisei Shikenjo Hokoku-Bulletin of National Institute of Health Sciences*. 1995;(113). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8717225>
- 45 Salvador Reyes R, Sotelo-Herrera M, Paucar Menacho L. Estudio de la Stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) como edulcorante natural y su uso en beneficio de la salud. *Scientia Agropecuaria*. 2014; 5(3). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-99172014000300006
- 46 Canimoglu S, Rencuzogullari E. The genotoxic and teratogenic effects of maltitol in rats . *Toxicology and Industrial Health*. 2012; 29(10). Disponible en: http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0748233712446727?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
- 47 Smiths-Van Prooije A, Waalkens-Berendsen D, Bär A. Embriotoxicity and teratogenicity study with erythritol in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 1996; 24(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8933638>
- 48 Shimizu M, Katoh M, Imamura M, Modderman J. Teratology study of erythritol in rabbits. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 1996; 24(2). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230096901051>
- 49 Otabe A, Fujieda T, Masuyama T. Evaluation of the teratogenic potential of N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]-a-aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame) in the rat and rabbit. *Food and Chemical Toxicology*. 2011; 49(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036028>
- 50 Piper JD, Piper PW. Benzoate and sorbate salts. A systematic review of the potential hazards of these invaluable preservatives and the expanding spectrum of clinical uses for sodium benzoate. *Comprehensive reviews in food science and food safety*. 2017; 16(5). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1541-4337.12284>
- 51 Boix Cayuela M. Biosensores enzimáticos electroquímicos en la industria alimentaria. Trabajo Fin de Grado. Madrid: Universidad Complutense, Facultad de Farmacia. 2017. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARTA%20BOIX%20CAYUELA.pdf>
- 52 Fernández Hospital X. Estudio del efecto de la reducción del contenido de sales nitrificantes en la calidad microbiológica y aroma de los embutidos crudos curados. Tesis Doctoral. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Veterinaria-Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los alimentos.2016. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/38759/>
- 53 Albert LA. Nitratos y nitritos. En *Introducción a la toxicología ambiental/Introduction to environmental toxicology*. Metepec, Estado de México: ECO; 1997. Disponible en: <http://search.bvsalud.org/cvsp/resource/es/rep-94658>
- 54 Globus M, Samuel D. Effect of maternally administered sodium nitrite on hepatic erythropoiesis in fetal CD-1 mice. *Teratology*. 1978; 18(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/741389>
- 55 Roth AC, Herkert GE, Bercz JP, Smith MK. Evaluation of the developmental toxicity of sodium nitrite in Long-Evans rats. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1987; 9(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3692023>
- 56 Shimada T. Lack of teratogenic and mutagenic effects of nitrite on mouse fetuses. *Archives of Environmental Health*. 1989; 44(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2916857>
- 57 Vargas Velasquez C, López Reinoso AR, Flores Artunduaga LMB. Evaluación de la contaminación de nitratos/nitritos y cloruro de sodio en embutidos expendidos en la Ciudad de Tarija. *Ventana Científica*. 2014; 1(7). Disponible en: <http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2305->

60102014000100002&script=sci_arttext&tlng=es

- 58 Soni MG, Taylor SL, Greenberg NA, Burdock GA. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. *Food and Chemical Toxicology*. 2002; 40(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12387298>
- 59 Bejarano Roncancio JJ, Suárez Latorre LM. Algunos peligros químicos y nutricionales del consumo de los alimentos de venta en espacios públicos. *Revista de la Universidad Industrial de Santander Salud*. 2015; 47(3). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072015000300011
- 60 Shuqiang Z, Jia Z, Hongfang J, Haixia Z. Liquid-liquid microextraction of synthetic pigments in beverages using a hydrophobic deep eutetic solvent. *Food Chemistry*. 2018; 243. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814617316187>
- 61 Velásquez Nieto MC, González Dávila MÁ. Determinación de colorantes artificiales en cremoladas y raspadillas expendidas en el parámetro de la Avenida España y centro cívico de la ciudad de Trujillo en Abril del 2010. Proyecto de Investigación. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Farmacia y Bioquímica-Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica. 2010. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/2541>
- 62 Figueruelo Arnaiz V. La curcumina y sus funciones. Trabajo de Fin de Master. Universidad de Valladolid. 2014. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/7305/1/TFM-M163.pdf>
- 63 Calles Primera OE. Síntesis de derivados de piperidona análogos a la curcumina con actividad antineoplásica mediante catálisis heterogénea. Trabajo Fin de Master. Valencia: Universidad Politécnica de Valencia, Departamento de Química. Instituto Mixto de Tecnología Química (UPV/CSIC). 2012. Disponible en: <https://riunet.upv.es/handle/10251/30014>
- 64 Gopinath H, Karthikeyan K. Turmeric: A condiment ,cosmetic and cure. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2018; 84(1). Disponible en: <http://www.ijdv.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2018;volume=84;issue=1;spage=16;epage=21;aulast=Gopinath>
- 65 Medina Arias AI. Implicaciones sanitarias de los aditivos alimentarios. Trabajo de Fin de Grado. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia. 2016. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ANA%20ISABEL%20MEDINA%20ARIAS.pdf>
- 66 Collins TF, Black TN, Brown LH, Bulhack P. Study of the teratogenic portential of FD & C Yellow No.5 when given by gavage to rats. *Food and Chemical Toxicology*. 1990; 28(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2276704>
- 67 Collins TF, Black TN, O'Donnell MWJ, Bulhack P. Study of the teratogenic potential of FD & C yellow No.5 when given in drinking water. *Food and Chemical Toxicology*. 1992; 30(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1628860>
- 68 Kamal A. A, Fawzia S. ES. Toxicological and safety assesment of tartrazine as a synthetic food additive on health biomarkers: A review. *African Journal of Biotechnology*. 2018; 17(6). Disponible en: <http://www.academicjournals.org/journal/AJB/article-abstract/077C95C55887>
- 69 Collins TF, Black TN, Ruggles DI. Teratogenic potential of FD&C Red No.3 when given by gavage. *Toxicology and Industrial Health*. 1993; 9(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8296313>
- 70 Collins TF, T.N B, Welsh JJ, Brown LH. Study of the teratogenic potential of FD&C Red No.40 when given in drinking water. *Toxicology and Industrial Health*. 1989 ; 5(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2626763>
- 71 Collins TF, Black TN, Welsh JJ, Brown LH. Study of the teratogenic potential of FD&C Red No. 40

- when given by gavage to rats. *Food and Chemical Toxicology*. 1989; 27(11). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0278691589900756>
- 72 Clode SA. Teratogenicity and embryotoxicity study of Green S in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 1987; 25(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3692408>
- 73 Brantom PG, Creasy DM, Gaunt IF. Long-term toxicity study of Green S in mice. *Food and Chemical Toxicology*. 1987; 25(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3692408>
- 74 Tomassi G, Silano V. An assesment of the safety of tocopherols as food additives. *Food Chemical and Toxicology*. 1986; 24(10-11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3542757>
- 75 Schardein JL, Sakowski R, Petrere J, Humphrey RR. Teratogenesis studies with EDTA and its salts in rats. *Toxicology and applied pharmacology*. 1981; 61(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6800065>
- 76 Niño Orbegoso GP. Desarrollo de una sal baja en sodio. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Departamento de Química. 2010. Disponible en: <http://bdigital.unal.edu.co/2799/>
- 77 The TL, Dryden RJ. Monosodium glutamate in the chick embryo: lack of obvious toxic or teratogenic effects when administered at 24 hours incubation. *Experimentelle Pathologie*. 1979; 17(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/477823>
- 78 Tóth L, Karcsu S, Feledi J, Kreutzberg GW. Neurotoxicity of monosodium-L-glutamate in pregnant and fetal rats. *Acta Neuropathologica*. 1987; 75(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3434210>
- 79 Park JH, Choi TS. Subcutaneous administration of monosodium glutamate to pregnant mice reduces weight gain in pups during lactation. *Lab Animal*. 2016; 50(2). Disponible en: http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0023677215590526?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed
- 80 Von Diemen V, Trindade MR. Effect of the oral administration of monosodium glutamate during pregnancy and breast-feeding in the offspring of pregnant Wistar rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2010; 25(1). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502010000100010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- 81 ECEMC. Boletín del ECEMC: Anexo Datos Epidemiológicos. *Revista de Dismorfología y Epidemiología*. 2017; Serie VI. Disponible en: <http://www.fundacion1000.es/2017-Boletin-del-ECEMC-Anexo-Datos>

7. Anexos

ANEXO I

Grupos de aditivos alimentarios.

La legislación de la Unión Europea (UE) divide los aditivos alimentarios en 27 grupos según fines tecnológicos o clases funcionales (12).

- | | |
|------------------------------|--|
| 1. Edulcorantes. | 14. Potenciadores del sabor. |
| 2. Colorantes. | 15. Espumantes. |
| 3. Conservantes. | 16. Gelificantes. |
| 4. Antioxidantes. | 17. Agentes de recubrimiento. |
| 5. Soportes. | 18. Humectantes |
| 6. Acidulantes. | 19. Almidones modificados. |
| 7. Correctores de la acidez. | 20. Gases de envasado. |
| 8. Antiaglomerantes. | 21. Gases propelentes. |
| 9. Antiespumantes. | 22. Gasificantes. |
| 10. Agentes de carga. | 23. Secuestrantes. |
| 11. Emulgentes. | 24. Estabilizantes. |
| 12. Sales de fundido. | 25. Espesantes. |
| 13. Endurecedores. | 26. Agentes de tratamiento de las harinas. |
| | 27. Potenciadores de contraste. |

ANEXO II

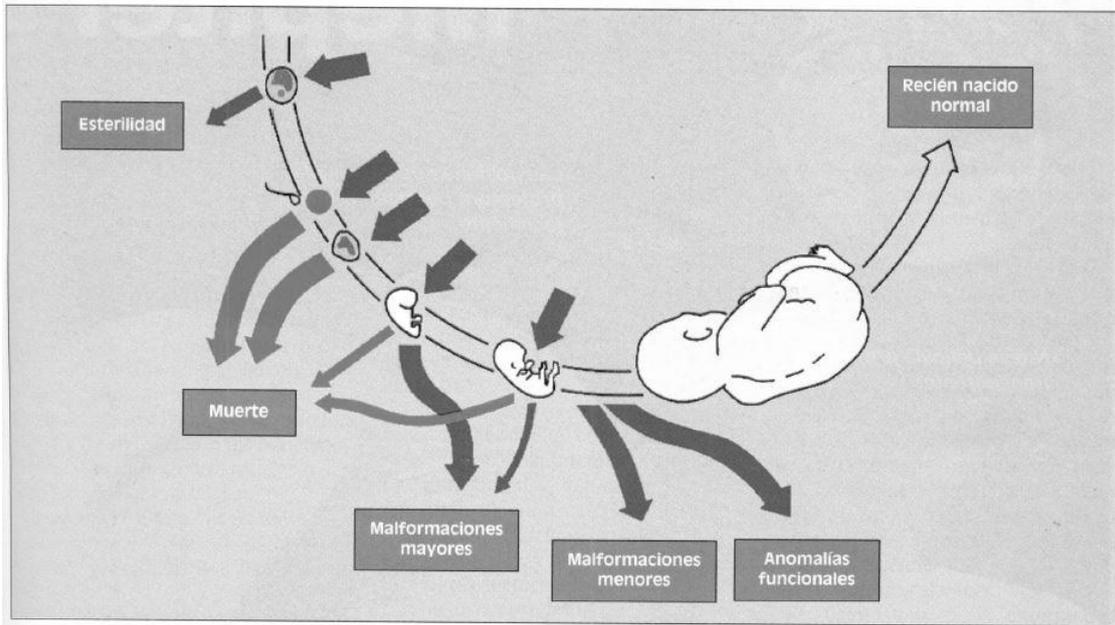


Ilustración 1. Efecto de los agentes teratógenos en relación con el estadio evolutivo del embrión o feto. Extraída de (9). Frances Ribera L. Factores nocivos para el desarrollo de la gestación. Revista ROL de Enfermería. 1998;(236).

ANEXO III

Tabla 3. Distribución etiológica de los recién nacidos con defectos congénitos identificados durante los tres primeros días de vida.

Causas	Período 1980-2015	
	N%	%
GENÉTICA		
Autosómica dominante	2.310	5,35
Autosómica recesiva	759	1,76
Gen contiguo-microdelección	151	0,35
Síndromes de Secuencias repetitivas de ADN	22	0,05
Otras etiologías génicas	1.809	4,19
Cromosómica	3.723	8,62
Total de causa genética	8.774	20,31
AMBIENTAL		
Alcohol	42	0,10
Diabetes	77*	0,18
Infecciones	39	0,09
Medicamentos	61*	0,14
Factores físicos	1	0,00
Otros factores ambientales	402	0,93
Total de causa ambiental	621*	1,44
MULTIFACTORIAL	8.383	19,40
CAUSA DESCONOCIDA	25.424	58,85
TOTAL RN con Defectos congénitos	43.202	100

(*). Un Recién Nacido tiene Embriofetopatía por diabetes materna y por exposición prenatal a Carbamazepina

Extraída de (81). Boletín del ECEMC 2017, Revista de Dismorfología y Epidemiología.

ANEXO IV

Tabla 4. Aditivos alimentarios con referencias en el presente trabajo y los alimentos y productos alimenticios donde está presente.

Aditivo alimentario	Presente en:
Edulcorantes: Se emplean para dar un sabor dulce al alimento o como edulcorante de mesa.	
Manitol E-421	Chicles, refrescos, productos de panadería y pastelería, pescado congelado, palitos de cangrejo o surimi.
Taumatina E-597, Neohesperidina Dihidrocalcona E-959	Salsa de tomate y mayonesa, bebidas alcohólicas, productos lácteos, zumos y helados.
Acesulfamo K E-950, Aspartamo E-951, Isomaltosa E-953, Sucralosa E-955, Estevia E-960, Neotamo E-961, Maltitol E-965, Alitamo E-956	Chicles, bebidas carbonatadas, zumos y otras bebidas dulces, productos lácteos, galletas y bollería industrial.
Sacarina E-954	Alimentos y productos para el diabético, productos lácteos y bebidas dulces.
Xilitol E-967	Chicles y bebidas con sabor dulce.
Eritritol E-968, Advantamo E-969	Chicles, chocolate, galletas, bebidas dulces y sabores mentolados.
Conservantes: Prolongan la vida útil del alimento protegiéndolo del deterioro de microorganismos, y previniendo el crecimiento de patógenos.	
Sorbatos (E-202, E-203).	Productos de panadería y pastelería, aderezos y salsas, quesos y cremas para untar, bebidas energéticas, preparados vegetales, embutidos y otros productos cárnicos.
Sulfitos (E-220, E-221, E-222, E-225, E-226, E-227, E-228)	Vino, cerveza, vinagre, salsas, productos cárnicos, legumbres y vegetales en conserva, productos de marisco congelado y encurtidos.
Nitratos y nitritos (E-250, E-251)	Embutidos y productos cárnicos, quesos y otros productos curados.
Benzoatos (E-210, E-211, E-212, E-213, E-214, E-215, E-217, E-218, E-219)	Refrescos con gas, cerveza sin alcohol licores, vinos, salsas, mermeladas y gelatinas, alimentos precocinados, hummus, conservas de pescado y caviar.
Colorantes: Dan color al alimento o le devuelve su color original, pueden ser naturales o	

sintéticos.	
Curcumina E-100	Mantequilla, productos lácteos, mermeladas, mostaza y otras salsas, productos de pastelería y licores.
Tartrazina E-102 Rojo Allura AC E-129	Encurtidos, alimentos precocinados, conservas de pescado, bebidas alcohólicas, bebidas como batidos o zumos y algunos productos lácteos. Algunos productos con sabor dulce.
Eritrosina E-127	Helados, productos con sabor dulce y frutos secos.
Verde S E-142	Conservas vegetales, productos dulces y de pastelería.
Antioxidantes: Prolongan la vida útil del alimento protegiéndolo de la oxidación.	
Tocoferoles (E-306,E-307, E-308, E-309)	Masa de harina, galletas, turrón, bebidas de soja
EDTA E-385	Salsas, legumbres, verduras y fruta en conserva, moluscos en conserva y marisco congelado.
Potenciadores del sabor: Realzan el sabor o aroma de un producto alimentario.	
Glutamato monosódico (GMS) E-621	Pastillas para caldo, alimentos precocinados, salsas y condimentos, embutidos y otros productos cárnicos y encurtidos en conserva.

Elaboración propia. Fuentes: Ibáñez et al., 2003 (6) y Medina, 2016 (65).