

REVISIÓN

Edulcorantes en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa

E. Izquierdo-García¹, J.M. Moreno-Villares², M. León-Sanz²

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Torrejón (Madrid). Presidenta de la Asociación de Afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (AAIHF). ²Unidad de Nutrición Clínica. Hospital Universitario «12 de Octubre». Madrid

Resumen

La intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) es una enfermedad autosómica recesiva debida a una deficiencia en la actividad de la aldolasa B (fructosa 1,6-bisfosfato aldolasa), enzima involucrada en el metabolismo de la fructosa. Actualmente, el tratamiento consiste en eliminar de la dieta todas las fuentes de fructosa. De manera general, se puede utilizar la glucosa como edulcorante, pero se buscan alternativas. El objetivo de este artículo es revisar las características de los edulcorantes y establecer unas recomendaciones para su consumo en estos pacientes.

Existen edulcorantes que, debido a su estructura, no suponen una fuente de fructosa y son tolerados por los pacientes con IHF, como la glucosa, la dextrinomaltoza y los polímeros de glucosa, los edulcorantes artificiales (acesulfamo, alitamo, aspartamo, ciclamato, neotamo o sacarina), los peptídicos, como la taumatina, los glucoflavonoides, como la neohesperidina-dihidrochalcona, o los glucósidos diterpénicos, como los glucósidos de esteviol. Otros tampoco suponen un aporte de fructosa, ya que no son metabolizados por el cuerpo humano, como el eritritol, o se metabolizan por vías diferentes, como el xilitol.

La inulina, los fructanos o la sucralosa, aunque no se metabolizan en el cuerpo humano, son edulcorantes que pueden contener pequeñas cantidades de fructosa o sacarosa, hecho que habría que tener en cuenta, al igual que los que se absorben en pequeña proporción (según su pureza, la tolerancia del paciente y la cantidad). El resto deberían evitarse, debido a que la cantidad que pueden aportar de fructosa es considerable, en función de su estructura, absorción y metabolismo.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Intolerancia a la fructosa, fructosa, edulcorantes, polialcoholes

Abstract

Title: Sweeteners in hereditary fructose intolerance patients

Hereditary fructose intolerance (HFI) is an autosomal recessive disorder caused by aldolase B (fructose 1,6-bisphosphate aldolase) deficiency, this enzyme is involved in the metabolism of fructose. Currently, treatment consists of elimination of all fructose sources from the diet. Generally, glucose can be used as a sweetener, but alternatives are sought. The aim is to review the sweeteners characteristics and establish recommendations for consumption in these patients.

Due to the structure of some sweeteners, they do not constitute a source of fructose and they are tolerated by patients with IHF such as glucose, dextrinomaltoza and glucose polymers, artificial sweeteners (acesulfame, alitame, aspartame, cyclamate, neotame and saccharin), peptides as thaumatin, glucoflavonoids as neohesperidin-dihydrochalcone or diterpene glycosides as steviol glycosides. Others they are not metabolized in the human body, such as erythritol or they are metabolized by different routes, such as xylitol.

Inulin, fructanes or sucralose are not metabolized by the human body but they have small amounts of fructose or sucrose, so it should be taken into account, as well as those who are absorbed in small proportion (depending on purity, patient tolerance and amount). The remainder should be avoided because they can provide a considerable amount of fructose due to their structure, absorption and metabolism.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Fructose intolerance, fructose, sweetening agents, sugar alcohols

Introducción

La intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico recesivo, que se debe a una deficiencia en la actividad enzimática de la aldolasa B (fructosa 1,6-bisfosfato aldolasa). Esta enzima es la encargada de metabolizar la fructosa en el hígado (75%), el riñón (20%) y el intestino (10%) a sustratos de la glucólisis principalmente (figura 1). Existe una sintomatología aguda que aparece a los pocos minutos de la ingestión de cantidades considerables de fructosa (4-6 g/kg/día), que se caracteriza por la aparición rápida y brusca de dolor abdominal, vómitos, somnolencia, *shock*, disfunción hepática severa y disfunción renal, con o sin hipoglucemia. Tras la exposición prolongada de cantidades menores de fructosa ($\leq 1-2$ g/kg/día) se presentan síntomas crónicos con dificultades en la alimentación, vómitos ocasionales pero recurrentes, hepatomegalia, edema y/o ascitis y fallo de medro¹.

El único tratamiento disponible es la eliminación de la dieta de todas las fuentes de fructosa. La fructosa, o levulosa, se encuentra de manera natural como monosacárido en la miel (20-40%), frutas y zumos de frutas (20-40%) y numerosas verduras (1-2%), y como sacarosa o azúcar común (disacárido de fructosa y glucosa) en jarabes, caramelos, postres y en algunas frutas (1-2%), verduras y plantas (1-6%). Existen otros polímeros de fructosa, como la inulina, la rafinosa (trisacárido de galactosa, fructosa y glucosa), la estaquiosa (tetrasacárido con 2 moléculas de galactosa, 1 de fructosa y 1 glucosa) y la verbascosa (pentasacárido con 3 moléculas de galactosa, 1 de glucosa y 1 de fructosa), que pueden estar presentes en las legumbres y verduras, aunque mayoritariamente escapan de la degradación intestinal², por lo que la liberación de fructosa es mínima.

De manera general, la digestión de los hidratos de carbono de la dieta consiste en la hidrólisis enzimática de sus enlaces glucosídicos para dar lugar a sus monosacáridos, que serán absorbidos (por difusión facilitada o por transporte activo) y posteriormente metabolizados y/o eliminados por las heces y la orina. Las α -amilasas salivales y pancreáticas rompen algunos enlaces glucosídicos del almidón y del glucógeno. En el intestino, las disacaridasas de las células del borde en cepillo, como la lactasa (galactosidasa), la trehalasa y la sacarasa-isomaltasa, rompen los disacáridos, como la lactosa, la trehalosa y la sacarosa, respectivamente, así como los compuestos procedentes de la degradación del almidón (las dextrinas límite, además de por la sacarasa-isomaltasa, son degradadas por la glucoamilasa)^{3,4}. La fructosa libre o la procedente de la sacarosa se absorben a través del transportador GLUT-5, una proteína de membrana del borde en cepillo que introduce la fructosa luminal en el interior del enterocito. Este mecanismo tiene una capacidad de absorción limitada, por lo que se cree que además existe otro sistema de alta capacidad que permitiría la absorción de fructosa en presencia de glucosa, lo que explicaría la mejor tolerancia de los individuos sanos a la sacarosa o a la administración simultánea de fructosa y glucosa.

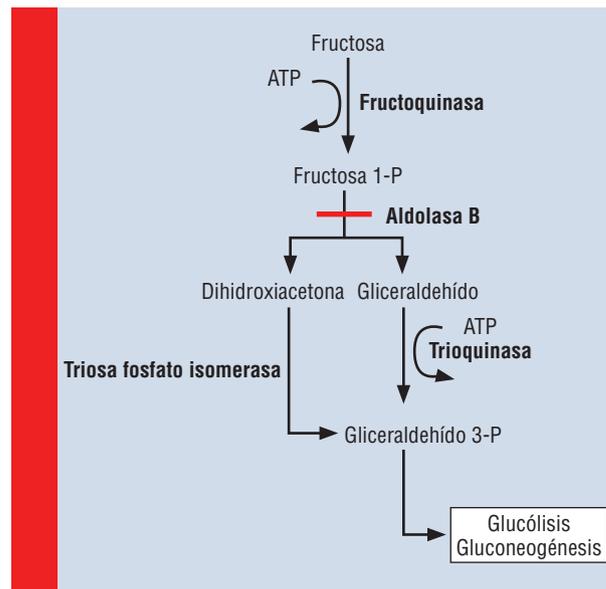


Figura 1. Metabolismo de la fructosa en el hígado. La línea roja representa el lugar del defecto enzimático

Una vez en el enterocito, al igual que la glucosa y la galactosa, sale de él principalmente mediante el transportador GLUT-2 de la membrana basolateral. Una vez en el torrente circulatorio se dirige al hígado, el riñón o el intestino, donde se metaboliza. Aunque la mayor parte de la fructosa es captada por el hígado, en las células musculares, que no contienen fructoquinasa, la hexoquinasa fosforila la fructosa a fructosa 6-P, producto intermedio de la vía glucolítica.

En los pacientes con IHF, de manera general se utiliza la glucosa (dextrosa) y los polímeros de glucosa como edulcorantes, pero actualmente se buscan alternativas para endulzar los alimentos con productos que no contengan fructosa, fundamentalmente mediante los edulcorantes. Sin embargo, con frecuencia surgen dudas, ya sea porque en el etiquetado de los alimentos no conste con claridad cuáles son los edulcorantes utilizados, o porque alguno de los edulcorantes utilizados habitualmente puede contener fructosa o algún producto que se metabolice por la misma vía metabólica. En este artículo se revisan las características de los edulcorantes comercializados y se establecen unas recomendaciones para su consumo en pacientes con IHF. Puede encontrarse información actualizada al respecto en la página web de la Asociación de Afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (AAIHF) (<http://asociacionihf.wordpress.com/>).

Edulcorantes

Los edulcorantes son un tipo de aditivos alimentarios utilizados para dar un sabor dulce a los alimentos. Pueden ser extractos naturales o sintéticos (edulcorantes artificiales), y cada vez son más utilizados por la industria alimentaria y farmacéutica de-

bido a sus ventajas en el perfil glucémico y lipídico, su bajo valor calórico, sus características no cariogénicas, su mayor digestibilidad y su menor efecto osmótico^{5,6}. A pesar de estas posibles ventajas, muchos de ellos, en su propia estructura, composición o durante su metabolismo, pueden generar fructosa o sorbitol.

Para establecer el poder edulcorante de las diferencias sustanciales sustitutivas se usa la sacarosa como referencia, concediéndole el valor 1. Los edulcorantes se clasifican en 2 grandes grupos: de masa o de sustitución e intensivos.

Edulcorantes de masa o de sustitución

Hacen referencia al efecto de masa aportado por estos edulcorantes, sustituyendo en peso a la sacarosa. Presentan un poder edulcorante semejante a la sacarosa.

Polímeros de fructosa: inulina y fructanos

La inulina (polímero de fructosa de 20-60 unidades, con una unidad terminal de fructosa o de glucosa) está presente en muchas verduras, frutas y cereales, tanto en la forma de inulina como en la de sus derivados oligofructosa y fructooligosacáridos (FOS), generalmente llamados fructanos. Tienen un poder edulcorante relativo a la sacarosa bajo, entre 0,3 y 0,6.

No se degradan en el intestino por las enzimas digestivas humanas y se fermentan en el colon a ácidos grasos de cadena corta⁷⁻⁹. A pesar de ello, se ha observado la hidrólisis de fructanos a pH ácido (a pH de 1,3 hasta un 8% de inulina se convierte en fructosa en 2 h), por lo que cabría la posibilidad de que se produjera su hidrólisis lenta a fructosa en el intestino, aunque no se cree que sea significativa¹⁰. Los productos comerciales de oligofructosa contienen pequeñas cantidades de fructosa libre (1,3%) y sacarosa (3,4%)¹¹.

Polioles, polialcoholes o hidratos de carbono hidrogenados

Los polioles son mono-, di-, oligo- o polisacáridos, con un grupo alcohol en lugar del grupo carbonilo característico de los azúcares. Su metabolismo y su excreción dependerán de su estructura, pero en general se caracterizan por que la parte no absorbida, que suele ser un alto porcentaje, se fermenta en el colon a ácidos orgánicos de cadena corta y gases. La absorción de los monosacáridos se produce principalmente por difusión pasiva a favor del gradiente de concentración. En cambio, los disacáridos y los grandes polioles son demasiados grandes para difundir a través de las células intestinales en cantidades mayores a un 2%¹², por lo que deben hidrolizarse a monosacáridos. Algunos son metabolizados en el hígado por una deshidrogenasa citoplasmática no específica dependiente de NAD, llamada iditol, polioli o sorbitol deshidrogenasa¹³ (tablas 1 y 2). Los principales polioles son los siguientes:

- Eritritol. Monosacárido que se absorbe por difusión pasiva (un 90% independientemente de la dosis), se distribuye por los tejidos y es excretado inalterado por la orina¹⁴.
- Isomaltitol. Mezcla de monosacáridos (sorbitol y manitol) y disacáridos hidrogenados (principalmente disacáridos de

glucosa-sorbitol y glucosa-manitol), cuyos productos de hidrólisis serán glucosa, sorbitol y manitol. Se absorbe en pequeña cantidad, por lo que alrededor del 90% se fermenta en el colon⁵.

- Lactitol. Disacárido de galactosa y sorbitol. Una pequeña cantidad es absorbido como lactitol o como sus productos de hidrólisis (alrededor de un 2%) debido a la baja afinidad de las β -galactosidasas por este sustrato⁵.
- Maltitol. Disacárido de glucosa y sorbitol. Para su absorción (40%) debe hidrolizarse a sus monosacáridos a través de las disacaridasas intestinales⁵, aunque tienen una baja afinidad por esta molécula¹⁵.
- Manitol. Monosacárido absorbido en un 25-65%; un tercio de dicha cantidad se excreta inalterada por la orina y el resto es presumiblemente oxidada en el hígado¹⁶ (se cree que el metabolismo hepático ronda entre el 7 y el 10%, aunque los mecanismos de eliminación extrarrenal no están del todo esclarecidos, pero hay expertos que indican que puede ser deshidrogenado a fructosa¹⁷ u oxidado en el hígado a CO₂). Otros autores sostienen que no se produce oxidación hepática y la cantidad absorbida se elimina de manera inalterada por la orina⁵.
- Sorbitol. Monosacárido absorbido en un 25-80% (debido al tamaño de la molécula, se cree que probablemente la absorción real es más parecida al valor menor). La parte absorbida es metabolizada a fructosa casi completamente por la iditol o sorbitol deshidrogenasa, y sólo se encuentran trazas en la orina⁵.
- Xilitol. Monosacárido cuya porción absorbida es captada por el hígado, donde es deshidrogenada por la iditol-deshidrogenasa. La xilulosa así producida es fosforilada por la xiluloquinasa a xilulosa-5-fosfato, intermediario de la vía de las pentosas fosfato, para ser convertido en glucosa⁵.
- Jarabes de glucosa hidrogenados (tabla 2). Mezcla de monosacáridos y disacáridos hidrogenados más polímeros de glucosa (obtenidos a partir de la hidrólisis del almidón; tras la hidrogenación se produce la reducción de la glucosa terminal a sorbitol):
 - Jarabe de maltitol. Mezcla de sorbitol (<8%), maltitol (50-98%) y oligosacáridos y polisacáridos hidrogenados. Existen preparados donde los polisacáridos hidrogenados pueden llegar a un 50% de la solución; en estas soluciones la acción de las amilasas y las glucoamilasas rompen los enlaces glucosídicos, dando lugar a glucosa y maltitol o sorbitol¹⁸. La licasina es un tipo de jarabe de maltitol. Existen varias formulaciones con diferentes cantidades de sorbitol, maltitol y oligosacáridos y polisacáridos hidrogenados¹⁹.
 - Jarabe de poliglicitol. Similar al jarabe de maltitol, pero con una mayor cantidad de sorbitol (<20%) y menos de maltitol (<50%). La hidrólisis del jarabe de poliglicitol, al contener menos maltitol y más polisacáridos hidrogenados, produce más glucosa y menos sorbitol que el jarabe de maltitol, debido a la mayor digestibilidad del hidrolizado de almidón hidrogenado (mayor afinidad de las enzimas por los enlaces glucosa-glucosa que glucosa-sorbitol)²⁰.
 - Jarabe de sorbitol. Mezcla de sorbitol, manitol y oligosacáridos y polisacáridos hidrogenados.

TABLA 1

Características de algunos polioles o polialcoholes

Edulcorante	Sinónimos	Obtención	Determinación y pureza (% expresado en peso seco)	PE	N.º E	Absorción aproximada (%)	Metabolismo	¿Puede consumirse en IHF?
Eritritol	Mesoeritritol Tetrahidroxibutano Eritrito	Fermentación de una fuente de hidratos de carbono (hidrolizado de almidón)	Contenido en eritritol $\geq 99\%$	0,6-0,75	E-968	90	Se elimina inalterado por la orina	Sí
Isomaltitol	Isomalt Isomalta Isomaltol Isomaltulosa hidrogenada Palatalinosa hidrogenada	Hidrogenación catalítica de isomaltulosa (se obtiene partir de la sacarosa por reacción enzimática)	Contenido de sacáridos hidrogenados $\geq 98\%$: • Disacáridos $\geq 86\%$ • Sorbitol $\leq 6\%$ • Manitol $\leq 3\%$	0,4	E-953	0-14	Sus productos de hidrólisis son glucosa, sorbitol y manitol. Mayoritariamente se fermenta en el colon	No ^a
Lactitol	Lactita Lactositol Lactoblosita	Hidrogenación catalítica de lactosa	Contenido en lactitol $\geq 95\%$ ($\leq 2,5\%$ de otros polioles)	0,3-0,5	E-966	2	Sus productos de hidrólisis son galactosa y sorbitol. Mayoritariamente se fermenta en el colon	No ^a
Maltitol	Maltosa hidrogenada	Hidrogenación catalítica de maltosa (hidrolizado de almidón)	Contenido en maltitol $\geq 98\%$	0,9-1	E-965	40 ^b	Sus productos de hidrólisis son glucosa y sorbitol	No ^a
Manitol	D-manitol	Hidrogenación catalítica de glucosa y/o fructosa	Contenido en manitol 96-102%	0,6-0,7	E-421 (I)	25-65	Se desconoce, se cree que se oxida en el hígado (7-10%)	Sí ^c
		Fermentación aeróbica discontinua	Contenido en manitol $\geq 99\%$		E-421 (II)			
Sorbitol	D-glucitol D-sorbitol	Hidrogenación catalítica de glucosa	Contenido total de glicitoles $\geq 97\%$ (D-sorbitol $\geq 91\%$)	0,5-1	E-420 (I)	25	La parte absorbida se metaboliza a fructosa	No
Xilitol	Xilosa hidrogenada Xilita	Hidrogenación catalítica de xilosa	Contenido en xilitol $\geq 98,5\%$ ($< 1\%$ otros alcoholes polihídricos)	1	E-967	50	Se metaboliza a productos intermedios de la vía de las pentosas fosfato	Sí

IHF: intolerancia hereditaria a la fructosa; N.º E: sistema de denominación armonizado para aditivos alimentarios; PE: poder edulcorante (sacarosa, PE= 1). ^aSegún la pureza, la tolerancia del paciente y la cantidad presente en el alimento o medicamento. ^bDatos basados en la glucemia, la insulinemia y el maltitol marcado con ¹⁴C o con jarabes de maltitol (no maltitol puro). ^cNo se conoce exactamente su metabolismo, por lo que se debe tomar con precaución, además de tener en cuenta su pureza, la tolerancia del paciente y la cantidad presente en el alimento o medicamento.

Edulcorantes derivados del almidón

- Dextrinomaltosa y polímeros de glucosa. Polisacáridos de glucosa procedentes de la degradación del almidón.
- Jarabe de glucosa. Mezcla de azúcares derivados de la hidrólisis del almidón o de la fécula (glucosa, maltosa y oligosacáridos). Tiene un contenido equivalente de dextrosa de no menos del 20% en peso de materia seca (expresado como D-glucosa), y un contenido total de sólidos de no menos del 70%²¹. En Estados Unidos se obtiene a partir del almidón de maíz y se denomina jarabe de maíz²². A veces, parte del jarabe es tratado enzimáticamente, transformando algunas glucosas en fructosa para lograr una mayor dulzura.
- Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa o isoglucosa. Parte de la glucosa obtenida por la hidrólisis del almidón de maíz se transforma en fructosa por la glucosa isomerasa. La cantidad de fructosa varía entre un 42 y un 55%.

- Sucromalt. Compleja mezcla de oligosacáridos: fructosa (35-45%), leucrosa (isómero estructural de la sacarosa que se hidroliza a fructosa y glucosa [7-15%]), oligosacáridos de glucosa con uniones 1-3 y 1-6 alternativamente (40-60%) y otros disacáridos. En el etiquetado del producto se debe indicar que es una fuente de glucosa y de fructosa²³.

Edulcorantes derivados de la lactosa

- Tagatosa. Monosacárido enantiómero de la D-fructosa, que aparece en pequeñas cantidades de manera natural en productos lácteos tratados a elevadas temperaturas (leche, leche en polvo, yogures, quesos, etc.) y en exudados gomosos del árbol *Sterculia setigera*²⁴. Como subproducto se encuentra en medicamentos como el jarabe de lactulosa (0,7-1%). La tagatosa se absorbe por difusión pasiva, aun-

TABLA 2

Características de los jarabes de polioles

Edulcorante	Sinónimos	Obtención	Determinación y pureza	N.º E	Absorción (%)	Metabolismo	¿Puede consumirse en IHF?
Jarabe de maltitol	Solución de maltitol. Jarabe de glucosa hidrogenada con alto contenido en maltosa. Jarabe de glucosa hidrogenada	Hidrogenación catalítica de jarabe de glucosa con alto contenido en maltosa o hidrogenación de cada uno de sus componentes, mezclándolos posteriormente	<ul style="list-style-type: none"> Sorbitol <8% Maltitol: 50-98% 	E-965 (II)	±40-50 ^a	Mezcla de sorbitol, maltitol y sacáridos hidrogenados	No ^b
Jarabe de poliglicitol	Hidrolizado de almidón hidrogenado. Jarabe de glucosa hidrogenada. Poliglicitol	Hidrogenación catalítica de una mezcla de hidrolizados de almidón (glucosa, maltosa y polímeros de glucosa de mayor peso molecular)	<ul style="list-style-type: none"> Sorbitol <20% Maltitol <50% 	E-964	±40 ^c	Mezcla de sorbitol, maltitol y sacáridos hidrogenados	No ^b
Jarabe de sorbitol	Jarabe de D-glucitol	Hidrogenación del jarabe de glucosa		E-420 (II)		Mezcla de sorbitol, manitol y sacáridos hidrogenados	No

IHF: intolerancia hereditaria a la fructosa; N.º E: sistema de denominación armonizado para aditivos alimentarios. ^aDatos de hidrólisis enzimática *in vitro*. ^bSegún la pureza, la tolerancia del paciente y la cantidad presente en el alimento o medicamento. Se desconoce la cantidad exacta de sorbitol que puedan liberar. ^cEs incierto, pero en función del índice glucémico se cree que es semejante al jarabe de maltitol.

que de manera lenta e incompleta (no se cree que se absorba más del 20%), y el resto se fermenta en el colon^{25,26}. La parte absorbida se metaboliza utilizando la misma vía metabólica que la fructosa, aunque la fructoquinasa y la aldolasa B tienen menos afinidad por la tagatosa que por la fructosa²⁷.

Edulcorantes derivados de la sacarosa

- Azúcar invertido. Producto con la misma cantidad de fructosa que de glucosa, obtenido por hidrólisis de la sacarosa. Se presenta en forma de sirope o jarabe y se denomina «azúcar líquido invertido» (porción de azúcar invertido en un 3-50%) o «jarabe de azúcar invertido» (porción >50%).
- Sucralosa. Producto obtenido a partir de la sacarosa con 3 átomos de cloro en vez de los grupos hidroxilos, que da una mayor estabilidad al medio ácido/básico y a la acción enzimática a sus enlaces glucosídicos (reacción que da lugar a un compuesto con una pureza aproximada del 98%)²⁸. Tras la administración oral, cerca del 85% se elimina por las heces de manera inalterada, el 15% restante se absorbe por difusión pasiva (el porcentaje depende de cada individuo y el incremento de la dosis reduce su absorción)²⁹. En la orina se elimina también de manera inalterada y menos de un 2% como sus glucurónidos^{30,31}. En condiciones de almacenamiento prolongado en soluciones acuosas ácidas (bebidas de cereza en polvo y bebidas carbonatadas) y a elevada temperatura (22-35 °C durante 6 meses), se hidroliza de manera lenta a sus 2 monosacáridos (las concentraciones de sucralosa disminuyen en un 4-20%)³²: un derivado de galactosa que se excreta inalterado por la orina y un derivado de fructosa que se reduce a 1,6-dicloromanitol (que se elimina por la orina o se conjuga con glutatión)³³.

Edulcorantes intensivos

Se denominan así en función de su gran poder edulcorante, lo que conlleva que se necesiten muy pequeñas cantidades. Se pueden considerar acalóricos.

Edulcorantes de síntesis (tabla 3)

- Acesulfamo. Sal potásica perteneciente a la familia de los dióxidos de oxatiazinonas³⁴. Se absorbe rápidamente y casi por completo tras su administración oral, eliminándose mayoritariamente de forma inalterada por la orina. Existen productos de degradación que podrían originarse en pequeña cantidad si se encuentran en soluciones ácidas durante largos periodos (acesulfamo K acetoacetamida y ácido acetoacetamida-N-sulfónico), que tampoco se metabolizan³⁵.
- Alitamo. Es una amida dipeptídica formada por ácido aspártico y alanina-amida. Sus principales metabolitos se eliminan mayoritariamente por la orina (derivados sulfóxidos y glucurónidos)³⁶.
- Aspartamo. Edulcorante dipeptídico (éster metílico de aspartilfenilalanina). Se hidroliza completamente en el tracto intestinal gracias a las esterasas, dando lugar a metanol y aspartilfenilalanina; este último es hidrolizado por las dipeptidasas a ácido aspártico y fenilalanina³⁷.
- Aspartamo-acesulfamo. Sal compuesta por un 63-66% de aspartamo y un 34-37% de acesulfamo³⁸. En la saliva y el jugo gástrico, la sal se disocia en aspartamo y acesulfamo.
- Ciclamato. Ácido ciclohexilsulfámico y sus sales. Tras la administración oral, un 30-40% se elimina inalterado por la orina y un 60-70% por las heces. La conversión de ciclamato a ciclohexilamina por la microflora gastrointestinal es muy variable, inter e intraindividualmente, y dependerá a su vez de la dosis administrada. La ciclohexilamina absorbida se elimina de forma inalterada por la orina³⁹.

TABLA 3

Características de los edulcorantes artificiales

Edulcorante	Sinónimos	PE	N.º E	Metabolismo	¿Puede consumirse en IHF?
Acesulfamo K	Acesulfamo potásico	130-200	E-950	Se elimina inalterado por la orina	Sí
Alitamo		2.000	E-956	Glucuronidación y sulfatación	Sí
Aspartamo		160-220	E-951	Se degrada a metanol, ácido aspártico y fenilalanina	Sí
Aspartamo-acesulfamo		350	E-962	Se disocia en la saliva y el jugo gástrico a aspartamo y acesulfamo	Sí
Ciclamato	Ácido ciclámico	30-50	E-952	Se elimina inalterado por la orina	Sí
Neotamo		7.000-13.000	E-961	Se degrada a metanol y derivado peptídico que se elimina por las heces y la orina	Sí
Sacarina		300-400	E-954	Se elimina inalterado por la orina y las heces	Sí

IHF: intolerancia hereditaria a la fructosa; N.º E: sistema de denominación armonizado para aditivos alimentarios; PE: poder edulcorante (sacarosa, PE= 1).

- Neotamo. Dipéptido metiléster obtenido a partir del aspartamo. Su hidrólisis por las esterasas no específicas da lugar a metanol y, mayoritariamente, a un derivado peptídico, que se eliminará por las heces y la orina⁴⁰.
- Sacarina. Derivado benzotiazol; sus sales (sodio, potasio y calcio) son más solubles que la forma ácida, pero tienen el mismo poder edulcorante. Para su absorción se ioniza en el pH ácido del estómago. Prácticamente no es metabolizada por el cuerpo humano⁴¹.

Otros edulcorantes de origen vegetal (tabla 4)

- Glucósidos de esteviol. Las hojas de *Stevia rebaudiana bertonii* contienen una mezcla de glucósidos diterpénicos, en la que predomina (5-10%) el esteviósido (compuesto por esteviol y 3 moléculas de glucosa), el rebaudiósido A (2-4%), el rebaudiósido C (1-2%) y el dulcósido (0,4-0,7%)^{42,43}. El esteviósido es una molécula hidrofílica con un alto peso molecular, por lo que es poco probable que se absorba tal cual en el intestino. Además, el jugo gástrico y las enzimas digestivas humanas no degradan el enlace glucosídico (entre el esteviol y las glucosas) para convertirlos en esteviol. Los glucósidos de esteviol sí son transformados por la microflora intestinal a esteviol libre para ser absorbido, por difusión pasiva y por transportadores, y conjugado en el hígado con ácido glucurónico para dar lugar a glucuronido de esteviol, que es excretado por vía biliar y urinaria⁴⁴. El rebaudiósido A es el glucósido de esteviol de mejor sabor, y se metaboliza de la misma forma que el esteviósido⁴⁵.
- Neohesperidina-dihidrochalcona. Flavona glucosídica cuyo metabolismo es semejante al de otros flavonoides. La parte no absorbida se metaboliza en el intestino⁴⁶.
- Taumatina. Edulcorante peptídico (taumatinas I y II, junto con cantidades menores de constituyentes vegetales). Se comporta de manera semejante a otras proteínas con respecto a la hidrólisis y la digestión⁴⁷.

Discusión

Clásicamente, las recomendaciones en la dieta de la IHF incluyen eliminar la fructosa, la sacarosa y el sorbitol y, por el con-

trario, edulcorar con glucosa o polímeros de glucosa, pero actualmente estas recomendaciones son insuficientes debido a la gran cantidad de edulcorantes disponibles en el mercado. La falta de información sobre el metabolismo de los edulcorantes y algunos hidratos de carbono, así como las discrepancias entre los diferentes listados y tablas sobre cuáles están permitidos y cuáles no, hace muy difícil a los profesionales y los pacientes identificar los que pueden ser fuentes importantes de fructosa. Además, la gran cantidad de denominaciones y sinónimos de estos productos puede llevar a una mala identificación de los mismos. Incluso la legislación actual define algunos de ellos de manera que no es posible aclarar si son o no fuente de fructosa, como ocurre con el jarabe de glucosa, que a priori debería ser un producto libre de fructosa, pero su definición legal abarca productos obtenidos a partir del almidón o de la fécula y/o de la inulina⁴⁸, que pueden tener fructosa en un porcentaje de hasta un 5%, y sólo se indica que contiene fructosa cuando su porcentaje es superior al 5% (denominándose en este caso «jarabe de glucosa y fructosa»)⁴⁹.

La legislación alimentaria actual no obliga a añadir una advertencia para los pacientes con IHF en los productos alimentarios con edulcorantes no tolerados, ni incluso la propia fructosa o el sorbitol. Tampoco encontramos ninguna advertencia en los edulcorantes a base de tagatosa, a pesar de que algunas agencias, como la JECFA (Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios) o la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos reconocen en sus informes evaluadores que la tagatosa puede tener los mismos efectos adversos que la fructosa en los pacientes con IHF. Dicha información debería aparecer en el etiquetado nutricional de los alimentos manufacturados, pero, en cambio, en muchos casos no aparece ni siquiera su denominación, sino únicamente su número E de aditivo alimentario. Además, habría que tener en cuenta la cantidad de dichos edulcorantes que se añade a los alimentos. A priori se desconocen las cantidades exactas, ya que la información en el etiquetado es incompleta, aunque en la lista de ingredientes se nombran según el orden decreciente de sus pesos en el momento en que se incorporan durante el proceso

TABLA 4

Características de otros edulcorantes

Edulcorante	Sinónimos	Obtención	PE	N.º E	Absorción (%)	Metabolismo	¿Puede consumirse en IHF?
Azúcar invertido	Azúcar líquido invertido. Jarabe de azúcar invertido	Hidrólisis de la sacarosa	1,3	—	—	Mezcla de fructosa y glucosa	No
Dextrinomaltoza y polímeros de glucosa		Hidrólisis del almidón		—		Sacarasa-isomaltasa y maltasa-glucoamilasa	Sí
Glucósidos de esteviol	<i>Estevia</i> . <i>Stevia</i>	Hojas de <i>Estevia rebaudiana bertonii</i>	200-300	E-960	Absorción de esteviol	Glucuronidación	Sí
Jarabe de glucosa	Jarabe de maíz	Hidrólisis enzimática del almidón. Puede contener hasta un 5% de fructosa	0,25-0,5	—	—	Mezcla de glucosa, maltosa y oligosacáridos	Sí ^a . Existen preparados «libres de fructosa»
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa	Isoglucosa. Jarabe de maíz de alta fructosa	Hidrólisis enzimática del almidón de maíz y posterior isomerización a fructosa	1-1,3	—	—	Contiene entre un 42 y un 55% de fructosa	No
Neohesperidina-dihidrochalcona	NHDC	Hidrogenación catalítica de la neohesperidina	1.500	E-959	—	Deglicosidación y posterior glucuronidación o sulfatación	Sí
Sucralosa	Triclorogalactosacarosa	Derivado halogenado de la sacarosa. Pureza no inferior al 98%	600	E-955	15	Mayoritariamente se elimina inalterado en heces. El resto como sus glucuronidos o inalterado en orina	Sí ^a
Sucromalt		A partir de la sacarosa y maltosa (hidrolizado de almidón) mediante reacción enzimática	0,7	—	—	Mezcla de fructosa, leucrosa y otros disacáridos y oligosacáridos	No
Tagatosa	Lixohexulosa	A partir de lactosa y posterior isomerización de la galactosa a tagatosa	0,92	—	20	Se metaboliza por la misma vía metabólica que la fructosa	No. Evitar su consumo como edulcorante. El consumo de alimentos que la contienen de manera natural no supone un riesgo
Taumatina		Fruto de <i>Thaumatococcus danielli</i>	2.000-3.000	E-957	—	Metabolismo de proteínas	Sí

IHF: intolerancia hereditaria a la fructosa; N.º E: sistema de denominación armonizado para aditivos alimentarios; PE: poder edulcorante (sacarosa, PE= 1). ^aSegún la pureza, la tolerancia del paciente y la cantidad presente en el alimento o medicamento.

de fabricación del producto⁵⁰, lo que podría dar una idea de la cantidad presente. Asimismo, el poder edulcorante tan alto de algunos de ellos hace que la cantidad añadida sea muy pequeña, lo que no ocurre con los polioles, que tienen un poder edulcorante menor que el de la sacarosa.

En el lado contrario está la legislación referente a los excipientes de los medicamentos, según la cual existe la obligación de poner una advertencia en la ficha técnica cuando contienen fructosa, sacarosa, azúcar invertido, sorbitol, maltitol, isomaltitol y lactitol⁵¹, y advierte: «Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamen-

to». En este caso no se tiene en cuenta la cantidad absorbida, la pureza, la composición cuantitativa en el medicamento ni la tolerancia por parte de los pacientes. No es equiparable la cantidad de isomaltitol o maltitol como excipiente que pueda contener un comprimido o una cápsula de un peso aproximado de 100 mg, con lo que puede aportar un jarabe de maltitol que puede contener 250-500 mg de maltitol por cada mililitro de solución.

Como hemos visto a lo largo de esta revisión, no todos los edulcorantes que tienen en su estructura fructosa o sorbitol generan la misma cantidad de fructosa en el cuerpo humano.

Hay cierta controversia respecto a los polioles: algunos de ellos, a pesar de tener sorbitol en su estructura, lo liberan en muy bajo porcentaje debido a su baja afinidad por las disacaridasas intestinales y, además, esa cantidad de sorbitol liberada es absorbida parcialmente, no así la de glucosa que se absorbe rápida y totalmente (dando lugar a los valores de absorción publicados)¹⁰. Los datos de absorción de los polioles varían enormemente según las fuentes consultadas, debido a las diferentes metodologías de los ensayos, la forma de administración del edulcorante (la administración del edulcorante con alimentos sólidos puede disminuir su recuperación en el íleon, aumentando la retención en el estómago y el tracto gastrointestinal superior y reduciendo así su absorción), la cantidad ingerida (su absorción no es lineal; en muchos de ellos, al aumentar la dosis, disminuye su absorción), etc. Además, existe una gran variabilidad intra/interindividual entre la capacidad de absorción de los mismos.

También hay que tener en cuenta la tolerancia del paciente. En los pacientes con IHF, la ingestión diaria de fructosa, procedente de todas las fuentes, no debe superar los 20-40 mg/kg/día en niños, aunque no existe un acuerdo generalizado sobre la cantidad de fructosa que se considera segura ni sobre la liberalización de la dieta en los niños mayores y adolescentes (unas ingestas de 100-200 mg/kg/día según la tolerancia individual pueden ser aceptables en los niños mayores y adultos). A pesar de ello, en los niños se ha observado que con dietas no muy estrictas (250 mg/kg/día) se produce un retraso del crecimiento y ciertas anomalías bioquímicas características de la ingestión aguda de fructosa (aumento en sangre y orina del ácido úrico, y del magnesio en orina), y se produce una aceleración del crecimiento cuando la dieta se restringe a 40 mg/kg/día.

Conclusiones

Existen edulcorantes que, debido a su estructura, no suponen una fuente de fructosa y son tolerados por los pacientes con IHF, como la glucosa, la dextrinomaltoza y los polímeros de glucosa, los edulcorantes artificiales (acesulfamo, alitamo, aspartamo, ciclamato, noetamo o sacarina), los peptídicos, como la taumatina, los glucoflavonoides, como la neohesperidina-dihidrochalcona, o los glucósidos diterpénicos, como los glucósidos de esteviol. Otros tampoco suponen un aporte de fructosa, ya que no se metabolizan en el cuerpo humano, como el eritritol o se metabolizan por vías diferentes, como el xilitol.

La inulina, los fructanos o la sucralosa, aunque no son metabolizados, pueden tener pequeñas cantidades de fructosa o sacarosa libre, hecho que habría que tener en cuenta y sumarlo al resto de fuentes de fructosa de la dieta del paciente si la cantidad consumida fuese cuantiosa, al igual que los que se absorben en pequeña cantidad, teniendo en cuenta su pureza, la tolerancia del paciente y la cantidad presente en el alimento o medicamento.

El resto deberían evitarse, debido a que la cantidad que pueden aportar de fructosa es considerable, según su estructura, absorción y metabolismo.

Sería necesario llevar a cabo más estudios en humanos con una metodología adecuada para determinar la cantidad de sorbitol o fructosa que liberan algunos de los edulcorantes, sobre todo en el caso de los polioles, que suscitan más discrepancias. ■

Bibliografía

1. Ruiz Pons M. Errores congénitos del metabolismo de la fructosa. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 3.ª ed. Madrid: Ergon, 2010; 411-422.
2. Shimaya S, Shimoyama T, Fukuda S, Matsuzaka M, Takahashi I, Umeda T, et al. The recovery rate at the human terminal ileum of an orally administered non-digestive oligosaccharide (raffinose). *Int J Food Sci Nutr.* 2009; 60: 344-351.
3. Martínez de Victoria Muñoz E, Mañas Almendros M, Yago Torregrosa MD. Fisiología de la digestión. En: Gil Hernández A, ed. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición: tratado de nutrición. Madrid: Acción Médica, 2005; 253-293.
4. Ros Mar I, Martín de Carpi J. Malabsorción congénita de carbohidratos. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 3.ª ed. Madrid: Ergon, 2010; 991-995.
5. Livesey G. Health potential of polyols as sugar replacers, with emphasis on low glycaemic properties. *Nutr Res Rev.* 2003; 16: 163-191.
6. Normas de identidad y pureza de los edulcorantes utilizados en los productos alimenticios. Real Decreto 299/2009 de 6 de marzo. Boletín Oficial del Estado, n.º 68 (20-3-2009).
7. Perrin S, Warchol M, Grill JP, Schneider F. Fermentations of fructooligosaccharides and their components by *Bifidobacterium infantis* ATCC 15697 on batch culture in semi synthetic medium. *J Appl Microbiol.* 2001; 90: 859-865.
8. Madrigal L, Sangronis E. La inulina y derivados como ingredientes claves en alimentos funcionales. *Arch Latinoam Nutr.* 2007; 57: 387-396.
9. Southgate DA. Digestion and metabolism of sugars. *Am J Clin Nutr.* 1995; 62 Supl 1: 203-211.
10. Livesey G. Energy values of dietary fibre and sugar alcohols for man. *Nutr Res Rev.* 1992; 5: 61-84.
11. Barshop BA, Nyhan WL, Steenhout PH, Endres W, Tolan DR, Clemens RA. Fructo-oligosaccharide tolerance in patients with hereditary fructose intolerance. A preliminary nonrandomized open challenge short-term study. *Nutr Res.* 2003; 23: 1.003-1.011.
12. Livesey G. Health potential of polyols as sugar replacers, with emphasis on low glycaemic properties. *Nutr Res Rev.* 2003; 16: 163-191.
13. O'Brien M, Schofield P, Edwards M. Polyol-pathway enzymes of human brain. Partial purification and properties of sorbitol dehydrogenase. *Biochem J.* 1983; 211: 81-90.
14. Hiele M, Ghos Y, Rutgeerts P, Vantrappen G. Metabolism of erythritol in humans: comparison with glucose and lactitol. *Br J Nutr.* 1993; 169-176.
15. INCHEM. Summary of evaluation performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Hydrogenated Glucose Syrups (HGS) [citado el 14 de julio de 2013]. Disponible en: <http://www.inchem.org/pages/jecfa.html>
16. Nasrallah SM, Iber FL. Mannitol absorption and metabolism in man. *Am J Med Sci.* 1969; 258(2): 80-88.

17. INCHEM 2012. Summary of evaluation performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Mannitol [citado el 22 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.inchem.org/pages/jecfa.html>
18. INCHEM. 1998. Summary of evaluation performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Maltitol Syrup [citado el 8 de julio de 2013]. Disponible en: <http://www.inchem.org/pages/jecfa.html>
19. Lee A, Wils D, Zumbé A, Storey DM. The comparative gastrointestinal responses of children and adults following consumption of sweets formulated with sucrose, isomalt and lycasin HBC. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56: 755-764.
20. INCHEM. Summary of evaluation performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Polyglycolic Syrup [citado el 14 de julio de 2013]. Disponible en: <http://www.inchem.org/pages/jecfa.html>
21. Reglamentación técnico-sanitaria sobre determinados azúcares destinados a la alimentación humana. Real Decreto 1.052/2003 de 1 de agosto. Boletín Oficial del Estado, n.º 184, (02-08-2003): 29975-7.
22. Guerra Hernández EJ. Azúcares, miel y productos de confitería. En: Gil A, dir. Composición y calidad nutritiva de los alimentos. Tratado de nutrición, 2.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2010; 221-247.
23. FDA (Food and Drug Administration), 2008. Center for Food Safety and Applied Nutrition CFSAN/Office of Food Additive Safety. Agency Response Letter GRAS Notice N.º. GRN 000258.
24. Levin GV, Zehner LR, Saunders JP, Beadle JR. Sugar substitutes: their energy values, bulk characteristics, and potential health benefits. *Am J Clin Nutr.* 1995; 62 Supl 5: 1.161-1.168.
25. Kim P. Current studies on biological tagatose production using L-arabinose isomerase: a review and future perspective. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2004; 65: 243-249.
26. GRAS Notice FDA 2010: D-tagatose. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/gras_notices/grn_352.pdf
27. Disponible en: <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/tagatoseapplicationdossier.pdf>
28. IFIC-International Food Information Council, «Backgrounder-Sweeteners», August 1998 [citado el 15 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1998-04-03/pdf/98-8750.pdf>
29. Rodero AB, Rodero LS, Azoubel R. Toxicity of sucralose in humans: a review. *Int J Morphol.* 2009; 27: 239-244.
30. Roberts A, Renwick AG, Sims J, Snodin DJ. Sucralose metabolism and pharmacokinetics in man. *Food Chem Toxicol.* 2000; 38 Supl 2: 31-41.
31. Grice HC, Goldsmith LA. Sucralose; an overview of the toxicity data. *Food Chem Toxicol.* 2000; 38 Supl 2: 1-6.
32. IFIC-International Food Information Council, «Backgrounder-Sweeteners», August 1998 [citado el 15 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1998-04-03/pdf/98-8750.pdf>
33. Grice HC, Goldsmith LA. Sucralose: an overview of the toxicity data. *Food Chem Toxicol.* 2000; 38 Supl 2: 1-6.
34. Cubero N, Monferrer A, Villalta J. Edulcorantes. En: Aditivos alimentarios. Madrid: Mundi-prensa, 2002; 189-208.
35. INCHEM. Summary of evaluation performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Acesulfame Potassium [citado el 17 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.inchem.org/pages/jecfa.html>
36. INCHEM. Summary of evaluation performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Alitame [citado el 30 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.fao.org/home/en/>
37. Stanley L. Review of data on the food additive aspartame. Supporting Publications 2013: EN-399 [191 pp.]. Disponible en: www.efsa.europa.eu/publications
38. INCHEM. Summary of evaluation performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Aspartame-Acesulfame Salt [citado el 17 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.fao.org/home/en/>
39. INCHEM. Summary of evaluation performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Sodium and calcium cyclamates [citado el 17 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.inchem.org/pages/jecfa.html>
40. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from European Commission on Neotame as a sweetener and flavour enhancer. *EFSA J.* 2007; 581: 1-43.
41. INCHEM. Summary of evaluation performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Saccharin [citado el 16 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.inchem.org/pages/jecfa.html>
42. Chatsudhipong V, Muanprasat C. Stevioside and related compounds: therapeutic benefits beyond sweetness. *Pharmacol Ther.* 2009; 121(1): 41-54.
43. Chaturvedula VS, Upreti M, Prakash I. Diterpene glycosides from *Estevia rebaudiana*. *Molecules.* 2011; 16: 3.552-3.562.
44. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. *EFSA J.* 2010; 8: 1.537.
45. García-Almeida JM, Casado Fernández GM, García Alemán J. Una visión global y actual de los edulcorantes. Aspectos de regulación. *Nutr Hosp.* 2013; 28 Supl 4: 17-31.
46. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP); Scientific Opinion on the safety and efficacy of neohesperidine dihydrochalcone when used as a sensory additive for piglets, pigs for fattening, calves for rearing and fattening, lambs for rearing and fattening, dairy sheep, ewes for reproduction, salmonids and dogs. *EFSA J.* 2011; 9: 2.444 [13 pp.] [doi:10.2903/j.efsa.2011.2444]. Disponible en: www.efsa.europa.eu/efsajournal
47. INCHEM. Summary of evaluation performed by the Joint FAO/WHO expert committee on food additives, Thaumatin [citado el 17 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.inchem.org/pages/jecfa.html>
48. Reglamentación técnico-sanitaria sobre determinados azúcares destinados a la alimentación humana. Real Decreto 1.052/2003 de 1 de agosto. Boletín Oficial del Estado, n.º 184 (02-08-2003): 29975-7.
49. Directiva 2001/111/CE del Consejo, de 20 de diciembre de 2001, relativa a determinados azúcares destinados a la alimentación humana. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas* (12-1-2002).
50. Norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios. Real Decreto 1.334/1999 de 31 de julio. *BOE n.º 202* (24-08-1999).
51. Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano. Circular número 2/2008 de la Dirección General de Farmacia y productos Sanitarios.