



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**MAESTRÍA EN NUTRICIÓN CLÍNICA**

**TESIS**

**EFFECTO DE LA EXPOSICIÓN PRENATAL,  
POSTNATAL Y SUS COMBINACIONES A SUCRALOSA  
SOBRE EL PESO CORPORAL, ADIPOSIDAD Y  
HOMEOSTASIS DE GLUCOSA EN RATAS WISTAR**

**Para obtener el título de  
Maestra en Nutrición Clínica**

**PRESENTA**

LN. Sandra de Jesús Cortés Morales

Director(a)

Diana Patricia Olivo Ramírez

Codirector(a)

Guadalupe López Rodríguez

**Comité tutorial**

**Dr. Marcos Marcelo Galván García**

**Dr. Luis Delgado Olivares**

**Dra. Arianna Omaña Covarrubias**

Pachuca de Soto, Hgo., México., febrero 2026

# I. Acta de revisión de proyecto terminal



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo  
Instituto de Ciencias de la Salud  
Escuela de Estudios de Posgrado  
Área Académica de Nutrición

Asunto: Autorización de impresión

**Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado**  
**Directora de Administración Escolar**  
**Presente.**


El Comité Tutorial del **Proyecto Terminal** del programa educativo de posgrado titulado **"EFECTO DE LA EXPOSICIÓN PRENATAL, POSTNATAL Y SUS COMBINACIONES A SUCRALOSA SOBRE EL PESO CORPORAL, ADIPOSIDAD Y HOMEOSTASIS DE GLUCOSA EN RATAS WISTAR"**, realizado por el sustentante **L.N. Sandra de Jesús Cortés Morales** con **número de cuenta 384315** perteneciente al programa de **Maestría en Nutrición Clínica**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:


## AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

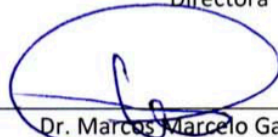
Por lo que la sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.


**Atentamente**  
**"Amor, Orden y Progreso"**  
**San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo a 11 de febrero de 2026**


El Comité Tutorial

  
Dra. Diana Patricia Olivo Ramirez  
Directora

  
Dra. Guadalupe López Rodríguez  
Codirectora

  
Dr. Marcos Marcelo Galván García  
Miembro del comité

  
Dr. Luis Delgado Olivares  
Miembro del comité

  
Dra. Arianna Omaña Covarrubias  
Miembro del comité

"Amor, Orden y Progreso"

WORLD  
UNIVERSITY  
RANKINGS

2026

THE  
Times  
Higher  
Education

Campus ex-Hacienda la Concepción s/n Carretera Pachuca  
Actopan, San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo, México. C.P.42172  
Teléfono: 52(771)7172000 Ext. 41524 y 41528  
e-mail: [inform@uaeh.edu.mx](mailto:inform@uaeh.edu.mx)

[uaeh.edu.mx](http://uaeh.edu.mx)

## **II. Agradecimientos**

Al concluir esta etapa académica, deseo expresar mi agradecimiento a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, al Área Académica de Nutrición y al CONAHCYT por el apoyo brindado a través de la beca otorgada durante mis estudios de posgrado.

Reconozco con sincero aprecio y gratitud a mi directora de tesis, la Dra. Diana Olivo, por su invaluable guía, sus enseñanzas y su acompañamiento constante a lo largo de este proyecto. Gracias por la confianza, por alentarme a lo largo del camino, y por haberme iniciado en una experiencia que me brindó gran satisfacción: el trabajo de laboratorio. La admiro y la quiero mucho Doc.

Manifiesto mi gratitud a mi codirectora de tesis, la Dra. Guadalupe López, por sus enseñanzas, su generosa orientación y valiosas aportaciones. Su guía fue decisiva para el desarrollo de esta investigación.

Valoro enormemente la contribución de Montse, Alyss, Mani, René y Belén quienes formaron parte vital del trabajo técnico de este proyecto. Agradezco de todo corazón su apoyo y su compañía durante los extensos días de trabajo en el bioterio. Me dio mucho gusto que la vida nos reuniera en este camino académico; conocerles fue una de las experiencias más gratas de este proceso.

Expreso mi más profundo reconocimiento a mis profesoras: MNC. Emma Iturbide, MNC. Alicia Rodríguez, Dra. Nelly Cruz, Dra. Quinatzin Zafra y M en NH. Zuli Calderón, por compartir generosamente sus conocimientos y por su dedicación como docentes. Gracias por ser ejemplo de compromiso, profesionalismo y vocación.

Me llena de orgullo y agradecimiento la participación de tantas mujeres a lo largo de mi posgrado, su presencia reafirma la importancia y el poder transformador de las mujeres en la ciencia y de la nutrición. Su ejemplo es una fuente de inspiración constante en mi formación profesional y personal.

Finalmente, reconozco con respeto y gratitud a los animales que formaron parte de este proyecto. Su participación fue esencial para la generación de conocimiento nuevo en el área de la nutrición y la salud. Honro su aporte silencioso y valioso, recordando siempre que detrás de cada dato hay una vida que merece ser reconocida con ética y responsabilidad.

### **III. Dedicatorias**

A las personas que creen en mí, que me quieren y me han apoyado a lo largo del camino.

A mi mamá y papá, que con su amor infinito me enseñan todos los días, que con su calidez me han hecho crecer en un entorno precioso y que con su sostén me ponen de pie cada que yo no puedo. Así que, a ellos les dedico y les dedicaré este y todos mis logros, con inmenso amor y agradecimiento, Sandra y Nicolás, gracias por mi vida, gracias por cuidarme y por ser mis papás, los amo para siempre.

A mi hermana, mi alma gemela, mi gran compañera y mi amiga. Agradezco todo el amor sincero y puro que me brindas cada día, todas las risas y consejos. Me siento muy feliz de poder crecer a tu lado y que podamos ver todo lo que logramos, te amo con todo mi corazón, Xime.

Al amor de mi vida, Daniel, que me apoya incondicionalmente en cada paso que doy y que con su preciosa compañía llena mi alma de paz, alegría y de un amor leal y verdadero. Te amo y te admiro mucho mi amor, para toda la vida, hasta juntar miles de hojas de gingko juntos, Dany.

A mi segunda familia, que me cuida y me ama, a Rosario por tantos abrazos y cariño sincero, a Rogelio por estar presente aún con la distancia, a Edson por ser el hermano que nunca tuve y un gran amigo del corazón y a Jess por su bonita compañía y tantas risas compartidas. Gracias por confiar en mí y por hacerme sentir siempre bienvenida y querida, los amo mucho.

A toda mi familia, a mis abuelitas, tías, tíos y primxs, que me acompañaron de diversas formas estos años de estudio y alentaron a seguir superándome. A mi tío Armando y su familia que me apoyó cuando llegué como universitaria a esta nueva ciudad y que siempre están, gracias.

A mis preciosas primas Mariana y Marce, que partieron físicamente pero que se quedan en mi corazón. Algunos días se sintieron más pesados por su ausencia, pero ahora sé que me acompañan y las veo a través de su familia: de mi tía Barbara y Lourdes, de Mary, Armandito y Eve.

A mis compañerxs peludítxs, a mi Nina hermosa que lleva ya once años conmigo, juntas en cada paso y cada mudanza; a Honey por su ternura y lealtad; a Puppy que me alegra siempre; y a Dexter y Aztlán por ser tan nobles y bonitos. Son la definición de amor incondicional.



What we do is more important  
than what we say or  
what we say we believe

bell hooks

# ÍNDICE GENERAL

<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>2</b>
<b>1 MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>3</b>
1.1 PESO CORPORAL COMO INDICADOR DE SALUD METABÓLICA .....	3
1.1.1 <i>Normopeso, sobrepeso y obesidad.....</i>	3
1.1.2 <i>Panorama epidemiológico de la obesidad y enfermedades asociadas.....</i>	3
1.1.3 <i>Impacto del consumo de bebidas endulzadas en el peso corporal y homeostasis de glucosa.....</i>	4
1.2 EDULCORANTES NO CALÓRICOS .....	5
1.2.1 <i>Sucralosa.....</i>	6
1.3 EFECTOS BIOLÓGICOS DEL CONSUMO DE LA SUCRALOSA .....	7
1.3.1 <i>Efectos sobre la glucemia en humanos y modelos animales.....</i>	7
1.3.2 <i>Efectos de la exposición durante la gestación y lactancia en humanos y modelos animales.....</i>	8
1.3.3 <i>Efectos de la sucralosa en los lípidos sanguíneos.....</i>	8
1.4 PROGRAMACIÓN FETAL Y SU IMPACTO EN EL METABOLISMO .....	9
1.5 ANTECEDENTES INMEDIATOS DEL ESTUDIO USANDO ROEDORES COMO BIOMODELO.....	10
<b>2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>13</b>
<b>3 HIPÓTESIS .....</b>	<b>14</b>
<b>4 JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>14</b>
<b>5 OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
5.1 OBJETIVO GENERAL .....	14
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
<b>6. METODOLOGÍA.....</b>	<b>15</b>
6.1 TIPO DE ESTUDIO .....	15
6.2 POBLACIÓN Y MUESTRA .....	15
6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN Y ELIMINACIÓN.....	15
6.4 VARIABLES.....	16
6.5 PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS DE ESTUDIO.....	17
6.5.1 <i>Animales de experimentación y condiciones de alojamiento.....</i>	17
6.5.1.1 <i>Madres y descendientes.....</i>	18
6.5.2 <i>Grupos experimentales.....</i>	19
6.5.3 <i>Medición del peso corporal.....</i>	19
6.5.4 <i>Valoración de la homeostasis de la glucosa .....</i>	19
6.5.4.1 <i>Curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG).....</i>	19
6.5.4.2 <i>Área bajo la curva de insulina.....</i>	20
6.5.5 <i>Presión arterial sistólica, diastólica y media.....</i>	20
6.5.6 <i>Determinaciones séricas de glucosa, colesterol total y triglicéridos.....</i>	21
6.5.7 <i>Recolección de tejido adiposo mesentérico, gonadal y retroperitoneal.....</i>	21
6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	22

6.7 ASPECTOS ÉTICOS .....	22
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>24</b>
7.1 PESO DE RATAS WISTAR EXPUESTAS A SUCRALOSA.....	24
7.1.1 <i>Peso corporal en el día postnatal 2 (DP2) de ratas Wistar</i> .....	24
7.1.2 <i>Peso corporal al destete en el día postnatal 21 (DP21) de ratas Wistar</i> .....	24
7.1.3 <i>Registro de peso semanal</i> .....	25
7.2 HOMEOSTASIS DE GLUCOSA .....	27
7.2.1 <i>Curva de tolerancia oral a la glucosa al destete (DP 21)</i> .....	27
7.2.2 <i>Curva de tolerancia oral a glucosa a las 21 semanas</i> .....	28
7.2.3 <i>Área bajo la curva (ABC) de insulina a las 22 semanas</i> .....	30
7.2.4 <i>Glucosa sérica en ayuno de ratas Wistar</i> .....	30
7.3 PRESIÓN ARTERIAL .....	31
7.4 TEJIDO ADIPOSO ABDOMINAL .....	32
7.4.1 <i>Peso del tejido adiposo mesentérico, gonadal y retroperitoneal</i> .....	32
7.5 TRIGLICÉRIDOS Y COLESTEROL SÉRICOS.....	32
<b>8. DISCUSIÓN .....</b>	<b>33</b>
8.1 PESO CORPORAL .....	33
8.1.1 <i>Peso corporal en el día postnatal 2 de ratas Wistar</i> .....	33
8.1.2 <i>Peso corporal al destete (día postnatal 21) de ratas Wistar</i> .....	34
8.1.3 <i>Peso longitudinal de Ratas Wistar hasta la semana 23 de edad</i> .....	35
8.2 HOMEOSTASIS DE GLUCOSA .....	37
8.2.1 <i>Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa (CTOG) al destete (DP21)</i> .....	37
8.2.2 <i>Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa (CTOG) final (21 semanas de edad)</i> .....	38
8.2.3 <i>Área Bajo la Curva de Insulina</i> .....	38
8.2.4 <i>Glucosa sérica</i> .....	39
8.3 PRESIÓN ARTERIAL .....	40
8.4 ACUMULACIÓN DE TEJIDO ADIPOSO ABDOMINAL.....	41
8.5 COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS SÉRICOS .....	41
<b>9. CONCLUSIONES .....</b>	<b>43</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>44</b>
<b>11. ANEXOS.....</b>	<b>53</b>
ANEXO 1. CICUAL APROBACIÓN .....	53
ANEXO 2. TABLA 1. PESOS CORPORALES LONGITUDINALES DE RATAS WISTAR.....	54
ANEXO 3. TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE GLUCOSA, TRIGLICÉRIDOS Y COLESTEROL.....	58

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de ensayos preclínicos con exposición a sucralosa.....	11
Tabla 2: Variables del estudio.....	16
Tabla 3: Grupos experimentales del estudio.....	19
Tabla 4. Peso al día postnatal 2 (DP2) de hembras y machos expuestos a sucralosa o al agua durante la gestación.....	24
Tabla 5. Glucosa sérica en ayuno en hembras y machos con exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa, a las 23 semanas de edad.....	31
Tabla 6. Presión arterial en hembras y machos con exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa, a las 19-20 semanas de edad.....	31
Tabla 7. Peso relativo del Tejido Adiposo (TA) mesentérico, gonadal y retroperitoneal de hembras y hembras con exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa, a las 23 semanas de edad.....	32
Tabla 8. Valores de los triglicéridos y colesterol total séricos, de hembras y hembras con exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa, a las 23 semanas de edad.....	33
Tabla 1 (anexo). Pesos corporales longitudinales de ratas Wistar.....	54

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de los edulcorantes no calóricos por su origen.....	6
Figura 2. Diferencias moleculares entre sacarosa y sucralosa.....	7
Figura 3. Medición de la presión arterial en ratas Wistar.....	21
Figura 4. Lectura del sistema CODA.....	21
Figura 5. Diagrama de flujo de la metodología.....	23
Figura 6. Peso corporal al destete, de hembras y machos con exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa.....	25
Figura 7. Peso corporal de la semana 3-23 de hembras y machos con exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa.....	26
Figura 8. Curva de tolerancia oral a glucosa realizada al destete en hembras y machos con exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa.....	27
Figura 9. Curva de tolerancia oral a glucosa realizada a las 21 semanas, en hembras y machos con exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa.....	29
Figura 10: Área bajo la curva (ABC) de insulina de hembras y machos con exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa.....	30

## **ABREVIATURAS**

AA: Grupo control, expuesto únicamente a agua.

AS: Grupo con exposición postnatal a sucralosa.

SA: Grupo con exposición prenatal a sucralosa.

SS: Grupo con exposición prenatal y postnatal a sucralosa.

BE: Bebidas endulzadas.

CTOG: Curva de tolerancia oral a la glucosa.

ABC: Área bajo la curva de insulina.

DP2: Día postnatal 2.

DP21: Día postnatal 21.

ENC: Endulzantes no calóricos.

IDA: Ingesta diaria admisible.

TA: Tejido adiposo.

## RESUMEN

La sucralosa, un edulcorante no calórico presente en bebidas industrializadas, se ha considerado seguro para su consumo durante el embarazo y la lactancia. Sin embargo, se ha asociado con alteraciones en el peso corporal, la adiposidad y la homeostasis de glucosa tras la exposición prenatal y postnatal. El objetivo de este estudio fue evaluar en ratas Wistar, el efecto de la exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa sobre el peso corporal, la adiposidad y la homeostasis de glucosa. Un total de 64 ratas se asignaron a 4 grupos (SS, AS, SA y AA) de 16 ejemplares [machos (M) y hembras (H), n=8, por sexo] según el tipo de exposición a sucralosa (S) o a agua (A). Los grupos se identifican con 2 letras, la primera señala la exposición prenatal y la segunda, la postnatal; el grupo AA fue considerado como control. Se realizaron mediciones semanales de peso corporal, se evaluó la homeostasis de la glucosa mediante la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) y el área bajo la curva; además se realizaron mediciones de presión arterial e indicadores bioquímicos (glucosa, triglicéridos y colesterol), finalmente se extrajo el Tejido adiposo (TA) abdominal. En el día postnatal 2, ambos sexos expuestos prenatalmente a S presentaron menor peso corporal, en comparación con el control, ( $p < 0.05$ ; H:  $7.25 \pm 0.73$  vs  $8.16 \pm 0.63$ g; M:  $7.6 \pm 0.78$  vs  $8.59 \pm 0.80$ g.). Al destete, el grupo SA registró el menor peso corporal en ambos sexos, en comparación con sus respectivos controles ( $p < 0.05$ ; H:  $38.70 \pm 2.54$  g vs  $47.8 \pm 1.06$  y M:  $40.8 \pm 1.29$  g vs  $49.3 \pm 2.7$ ). En la semana 23, únicamente los M de SA mantuvieron los menores pesos corporales ( $406.50 \pm 23.17$  g vs AS:  $470.25 \pm 58.26$  g,  $p < 0.05$ ). En la CTOG de las 21 semanas, los M SS presentaron mayor glucemia a los 120 min, en comparación con su control ( $118.63 \pm 13.09$  vs  $93.0 \pm 15.45$  mg/dl;  $p < 0.05$ ). Al final del estudio, M y H del grupo SA mostraron niveles de glucosa, significativamente más altos que sus controles (H:  $126.26 \pm 19.23$  vs  $97.99 \pm 7.73$  mg/dl y M:  $144.6 \pm 19.90$  vs  $114.72 \pm 11.6$  mg/dl;  $p < 0.05$ ); asimismo los sujetos SS, tuvieron valores significativamente mayores de triglicéridos que sus controles (H:  $81.82 \pm 15.67$  vs  $121.88 \pm 44.6$  mg/dl y M:  $82.37 \pm 20.01$  vs  $132.3 \pm 12.60$  mg/dl;  $p < 0.05$ ). En cuanto al TA, la acumulación de TA retroperitoneal solo fue significativamente más alta en M de AS, en comparación con SA ( $10.1 \pm 4.23$  g vs.  $5.64 \pm 2.54$  g/mg en SA;  $p < 0.05$ ). En conclusión en la rata Wistar, la exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa tuvo efectos negativos dependientes del sexo y del tipo de exposición sobre el peso corporal, la adiposidad y la homeostasis de glucosa.

**Palabras clave** Sucralosa, Edulcorantes no calóricos, Peso corporal, Glucemia, Adiposidad.

## ABSTRACT

Sucralose, a non-caloric sweetener present in industrialized beverages, has been considered safe for consumption during pregnancy and lactation. However, it has been associated with alterations in body weight, adiposity, and glucose homeostasis following prenatal and postnatal exposure. The aim of this study was to evaluate, in Wistar rats, the effect of prenatal, postnatal, and combined exposure to sucralose on body weight, adiposity, and glucose homeostasis. A total of 64 rats were assigned to four groups (SS, AS, SA, and AA) of 16 animals each [males (M) and females (F),  $n = 8$  per sex] according to the type of exposure to sucralose (S) or water (A). The groups were identified with two letters: the first indicating prenatal exposure and the second postnatal exposure; the AA group was considered the control. Weekly body weight measurements were performed. Glucose homeostasis was assessed through the oral glucose tolerance test (OGTT) and the area under the curve (AUC). In addition, blood pressure and biochemical indicators (glucose, triglycerides, and cholesterol) were measured. Finally, abdominal adipose tissue (AT) was collected. On postnatal day 2, both sexes prenatally exposed to S showed lower body weight compared to controls ( $p < 0.05$ ; F:  $7.25 \pm 0.73$  vs  $8.16 \pm 0.63$  g; M:  $7.6 \pm 0.78$  vs  $8.59 \pm 0.80$  g). At weaning, the SA group recorded the lowest body weight in both sexes compared to their respective controls ( $p < 0.05$ ; F:  $38.70 \pm 2.54$  g vs  $47.8 \pm 1.06$  g; M:  $40.8 \pm 1.29$  g vs  $49.3 \pm 2.7$  g). At week 23, only SA males maintained the lowest body weight ( $406.50 \pm 23.17$  g vs AS:  $470.25 \pm 58.26$  g;  $p < 0.05$ ). In the 21-week OGTT, SS males showed higher blood glucose levels at 120 minutes compared to their control ( $118.63 \pm 13.09$  vs  $93.0 \pm 15.45$  mg/dL;  $p < 0.05$ ). At the end of the study, both males and females in the SA group showed significantly higher glucose levels than their controls (F:  $126.26 \pm 19.23$  vs  $97.99 \pm 7.73$  mg/dL; M:  $144.6 \pm 19.90$  vs  $114.72 \pm 11.6$  mg/dL;  $p < 0.05$ ). Likewise, SS subjects had significantly higher triglyceride levels than their controls (F:  $121.88 \pm 44.6$  vs  $81.82 \pm 15.67$  mg/dL; M:  $132.3 \pm 12.60$  vs  $82.37 \pm 20.01$  mg/dL;  $p < 0.05$ ). Regarding adipose tissue, retroperitoneal adipose tissue accumulation was significantly higher only in AS males compared to SA ( $10.1 \pm 4.23$  g vs  $5.64 \pm 2.54$  g;  $p < 0.05$ ). In conclusion, in Wistar rats, prenatal and postnatal exposure to sucralose and their combinations produced sex-dependent and exposure-type-dependent negative effects on body weight, adiposity, and glucose homeostasis.

**Keywords:** Sucralose, Non-caloric sweeteners, Body weight, Glycemia, Adiposity

# 1 MARCO TEÓRICO

## 1.1 Peso corporal como indicador de salud metabólica

### *1.1.1 Normopeso, sobrepeso y obesidad*

El peso corporal y su composición, representan indicadores importantes de la salud metabólica. La obesidad, entendida como una acumulación excesiva de tejido adiposo que constituye un riesgo para la salud, se reconoce como una enfermedad crónica y compleja de origen multifactorial, en la que interactúan factores genéticos, ambientales, sociales y conductuales, entre los que destacan el sedentarismo, los hábitos alimentarios inadecuados, la urbanización, el estrés y las condiciones socioeconómicas (1). El aumento de peso corporal surge de un desequilibrio energético, en el que la ingesta calórica supera de manera constante al gasto energético, favoreciendo el almacenamiento de energía como grasa corporal. El normopeso puede ser un signo de salud metabólica cuando se sostiene con hábitos saludables y una composición corporal adecuada. Incluso en ausencia de sobrepeso u obesidad clínica, un incremento de la adiposidad puede favorecer alteraciones metabólicas, como inflamación crónica de bajo grado y disfunciones metabólicas tempranas, como la resistencia a la insulina, constituyendo una antesala a la obesidad y a cambios metabólicos patológicos (2, 3).

Esta acumulación de adiposidad y el desequilibrio energético pueden estar potenciados por la creciente disponibilidad de alimentos ultraprocesados, ricos en grasas, azúcares y sal, así como por entornos que favorecen el sedentarismo, como los espacios laborales y escolares poco activos, contribuyendo así a la progresión de alteraciones metabólicas (4, 5, 6).

En el contexto mexicano, los principales factores asociados al aumento de peso y de la obesidad son el bajo consumo de alimentos frescos, especialmente frutas y verduras, el alto consumo de bebidas endulzadas (BE), y la escasa práctica de actividad física, todo ello enmarcado en condiciones de desigualdad social (7).

En términos clínicos, solo una minoría de los casos del aumento de obesidad está relacionada con causas orgánicas, como alteraciones endocrinas (hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismo) o lesiones hipotalámicas que afectan la regulación del apetito (8).

### *1.1.2 Panorama epidemiológico de la obesidad y enfermedades asociadas*

La obesidad representa uno de los mayores desafíos en salud a nivel global. En las últimas décadas, su prevalencia ha aumentado de forma alarmante en todas las edades y regiones del mundo. De acuerdo con estimaciones recientes de la Organización Mundial de la Salud, más de 1,000 millones

de personas viven con obesidad, incluidos 650 millones de adultos, 340 millones de adolescentes y 39 millones de niños (9).

En México, los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020-2023 revelan una elevada prevalencia de exceso de peso en todas las etapas de la vida. El 36.5% de los escolares y el 40.4% de los adolescentes presentan sobrepeso u obesidad. En adultos, la prevalencia de obesidad fue de 37.1% (41.0% en mujeres y 33.0% en hombres), y la de sobrepeso alcanzó el 37.4% (35.0% en mujeres y 39.9% en hombres) (7).

El aumento sostenido en la prevalencia de obesidad ha tenido consecuencias importantes en la salud poblacional, ya que se asocia estrechamente con disfunciones metabólicas como resistencia a la insulina, dislipidemias y alteraciones en la tolerancia a la glucosa (10). Estas alteraciones metabólicas incrementan significativamente el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), como la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer (11).

En consecuencia, la obesidad contribuye de forma directa a la carga de morbilidad y mortalidad en el país. De acuerdo con datos del INEGI (2023), las principales causas de muerte en México continúan siendo enfermedades relacionadas con el exceso de peso, especialmente la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades isquémicas del corazón (12).

### ***1.1.3 Impacto del consumo de bebidas endulzadas en el peso corporal y homeostasis de glucosa***

Los hidratos de carbono constituyen la principal fuente de energía en la dieta humana y se presentan en diversas formas, desde azúcares simples (como glucosa y fructosa) hasta carbohidratos complejos (almidones y fibra dietética). Aunque son esenciales para el funcionamiento del organismo, especialmente del sistema nervioso central, su exceso, particularmente en forma de azúcares añadidos, se ha asociado con un mayor riesgo de ganancia de peso y obesidad (13, 14).

En particular, el consumo frecuente de BE (como refrescos, jugos industrializados, té embotellados, lácteos endulzados o aguas saborizadas) se ha relacionado de forma directa con el desarrollo de sobrepeso, obesidad y alteraciones en la homeostasis de glucosa (15, 16).

La forma en la que las BE contribuyen significativamente al aumento de peso corporal, se debe a que su consumo frecuente no suele ser compensado con una reducción proporcional en la ingesta de otros alimentos, estas bebidas al tener una elevada densidad calórica y bajo poder saciante, tienden a generar un exceso en la ingesta energética total diaria. Se ha observado que incluso una sola porción diaria

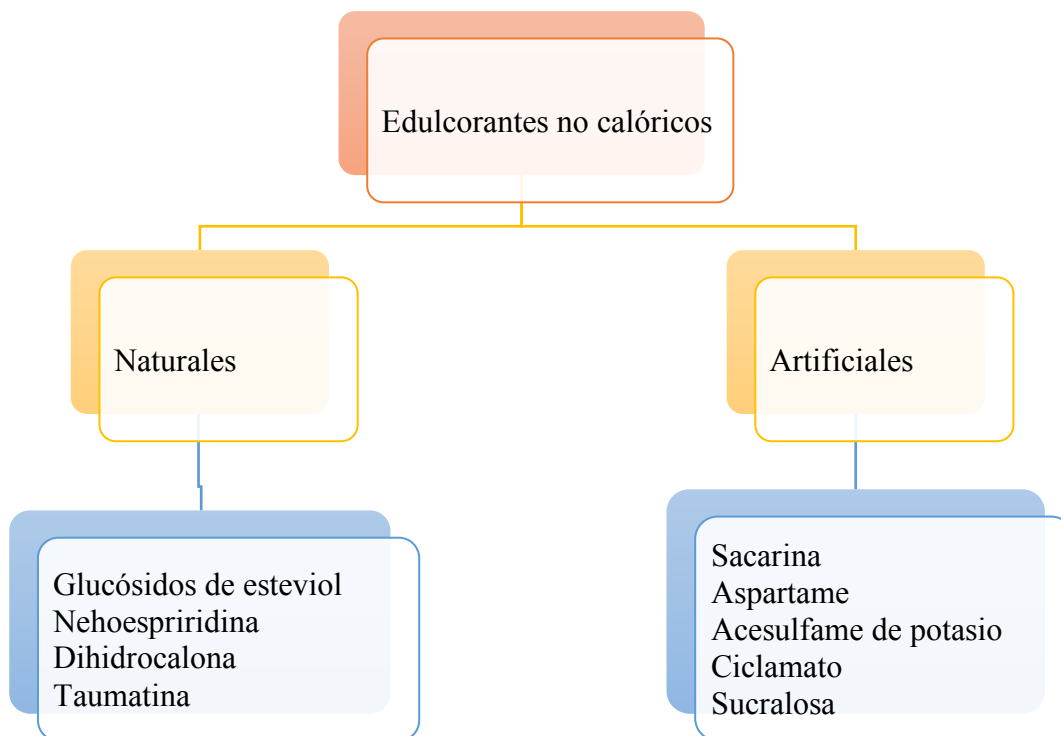
puede contribuir significativamente al aumento de grasa corporal, especialmente grasa visceral, y al desarrollo de resistencia a la insulina (17).

El alto consumo de bebidas calóricas en la población mexicana se ha identificado como un factor determinante en el aumento de la obesidad. Estudios previos señalan que en niños, adolescentes y adultos estas bebidas llegan a aportar más del 20% de la ingesta energética total (18, 19). De hecho, México ocupa uno de los primeros lugares a nivel mundial tanto en prevalencia de obesidad como en consumo de bebidas endulzadas. Según la ENSANUT 2023, estas bebidas son consumidas habitualmente por el 82.6% de preescolares, 93.6% de escolares, 90.3% de adolescentes y 76.3% de adultos, lo que las posiciona como el grupo de alimentos no recomendado de mayor consumo en la población (7). Ante la asociación del consumo de azúcares añadidos con la obesidad y sus comorbilidades, diversas organizaciones de salud han recomendado reducir el consumo de azúcares añadidos a menos del 10% de la ingesta calórica diaria (20, 21). Por su parte, el gobierno mexicano ha implementado estrategias de salud pública orientadas a disminuir el consumo de BE. En 2014 se introdujo un impuesto de un peso por litro a bebidas azucaradas, lo cual ha sido asociado con una reducción promedio del 6 al 10% en la compra de estos productos, especialmente en sectores de bajos ingresos. Más recientemente, en 2020, se implementó el etiquetado frontal de advertencia en productos industrializados con “exceso de azúcares”, medida que ha favorecido una mayor conciencia sobre el contenido calórico de estos productos (22).

Ante las estrategias implementadas para disminuir el consumo de azúcares en los alimentos ultra procesados, la industria de alimentos ha reformulado sus productos, incorporando ENC en lugar de azúcar para reducir las calorías totales del alimento (23). Sin embargo, esta estrategia sigue siendo controvertida, pues algunos estudios sugieren que estos compuestos podrían no ser inofensivos en el largo plazo, especialmente cuando su consumo comienza en etapas tempranas de la vida (24).

## **1.2 Edulcorantes no calóricos**

Los ENC son sustancias de origen natural o sintético, que aportan sabor dulce con un contenido calórico nulo o mínimo. Su dulzor es entre 30 y 13,000 veces mayor que el de la sacarosa, debido a su capacidad para activar los receptores gustativos T1R2 y T1R3 (25, 26). La percepción del dulzor puede verse influida por factores como la estructura química del compuesto, el pH, la temperatura del alimento y la presencia de otras moléculas (27). Según su origen, los ENC pueden clasificarse como naturales o artificiales. La figura 1, muestra algunos ejemplos de cada clase.



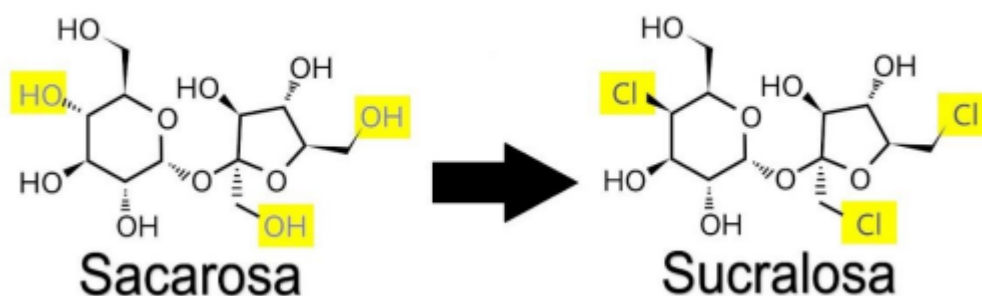
**Figura 1.** Clasificación de los edulcorantes no calóricos por su origen.

La creciente demanda de opciones alimentarias “más saludables o con menos azúcar” ha impulsado el uso de ENC en una amplia variedad de productos. Estos aditivos alimentarios, inicialmente se utilizaron para reducir costos en la producción de alimentos, sin embargo, su uso se ha mantenido y fortalecido por el objetivo de disminuir el contenido energético de los alimentos y bebidas. En América Latina, su uso en la industria aumentó un 16% entre 2007 y 2019 (28, 29).

A pesar de su bajo o nulo valor calórico, los ENC no están exentos de controversia. Algunas investigaciones han sugerido que su consumo puede interferir con mecanismos de regulación metabólica, afectando la microbiota intestinal y modulando la secreción de insulina. Sin embargo, sus efectos a largo plazo siguen siendo motivo de estudio y debate dentro de la comunidad científica (30).

### ***1.2.1 Sucralosa***

La sucralosa es un ENC sintético, 600 veces más dulce que el azúcar de mesa, sintetizada en el año 1976, a partir de la sacarosa, con la sustitución de 3 grupos hidroxilos (OH), por cloros (Cl). La Figura 2 muestra las diferencias moleculares entre sacarosa y sucralosa.



**Figura 2.** Diferencias moleculares entre sacarosa y sucralosa.

Fuente: <https://www.siiba.conadesuca.gob.mx/siica/Consulta/verDoc.aspx?num=1970>

Actualmente la sucralosa se encuentra aprobada internacionalmente por agencias regulatorias de aditivos alimenticios como ENC. Su ingesta diaria admisible (IDA) por la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*), es de 5 mg/kg/día y de 15 mg/kg/día para la de la Junta FAO/OMS: Comité Experto en Aditivos Alimentario (*JECFA*, por sus siglas en inglés; 31, 32).

En América Latina, el consumo de sucralosa creció de 1.1 g a 3.2 g por persona, lo que representa un incremento del 189% en ese periodo, en México, en 2021, el consumo de sucralosa alcanzó las 477.6 toneladas, lo que representó un aumento del 182% desde 2016 (33). De acuerdo con un estudio sobre la composición de las BE ofertadas en nuestro país, este ENC es de los que más presencia tiene en ellas (34).

### 1.3 Efectos biológicos del consumo de la sucralosa

Como ya fue mencionado, la sucralosa es una molécula modificada de sacarosa, lo que supondría que no sería metabolizada por enzimas glucosídicas, sin embargo, existen estudios que prueban su absorción y metabolismo (35, 36, 37). En orina y heces, se han encontrado productos acetilados de la biotransformación de la sucralosa, además de su acumulación en el tejido adiposo, lo que es contrario a declaraciones de agencias regulatorias que han establecido que la sucralosa se excreta sin cambios (38).

#### 1.3.1 Efectos sobre la glucemia en humanos y modelos animales

Se ha observado en humanos, que el consumo de ENC contenidos en BE tienen efectos en el metabolismo, en la microbiota y en diferentes sistemas del organismo, así como en el desarrollo de patologías (39). Particularmente, la sucralosa se ha relacionado a cambios en la microbiota y en la glucemia de individuos sanos que consumieron una cantidad dentro del ADI: 102 mg/día o 6 sobres

de edulcorante comercial, por 28 días (40). También se ha reportado que, tanto en individuos sanos como en aquellos que viven con obesidad, la exposición a sucralosa puede afectar la respuesta glicémica a través de la disminución de la sensibilidad a la insulina (41, 42, 43).

De manera similar a lo reportado en humanos, la exposición de roedores a ENC desencadenó intolerancia a la glucosa, mediante alteraciones en la composición de la microbiota intestinal (44). Otros efectos encontrados en estudios en roedores expuestos a la sucralosa, son promoción de la lipogénesis (45), ganancia de peso, elevación de la glucosa sérica, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, hipertrofia de adipocitos (46), alteraciones en los lípidos séricos, con una elevación de c-LDL y triglicéridos (47), mayor ingesta calórica y preferencia a bebidas dulces (48).

### ***1.3.2 Efectos de la exposición durante la gestación y lactancia en humanos y modelos animales***

En mujeres gestantes, se ha reportado que el consumo de bebidas con ENC se relaciona al incremento de riesgo a un parto pretérmino (48). Adicionalmente, se ha reportado asociación del consumo materno de estas bebidas, con un mayor índice de masa corporal (IMC) del lactante al año de edad (50), y en niños a los 3 y 7 años de edad (51).

Un hecho que demuestra que es posible la exposición temprana a ENC, es la transferencia de sucralosa a la leche materna, tanto en mujeres que reportaron haber consumido alguna bebida con ENC, como en aquellas que no, demostrándose, además, que el dulzor de la cantidad encontrada de edulcorante en la leche materna es detectable (24, 52, 53).

Estudios en roedores también han reportado alteraciones en la descendencia por el consumo de ENC. Se ha encontrado que el consumo de sucralosa durante la gestación y la lactancia en ratas, altera la regulación metabólica y la microbiota intestinal, como la elevación de *firmicutes*, que en humanos se han relacionado con obesidad y enfermedades metabólicas (54). También se ha observado que el efecto de la exposición prenatal y postnatal a sucralosa mediante lactancia, ocasiona que las crías presenten mayor ganancia de peso, hipertrofia de adipocitos e intolerancia a la glucosa (55), además de mayor preferencia por bebidas con sucralosa (56). Estos hallazgos sugieren que la programación desde la gestación, mediada por la exposición intrauterina y perinatal a ENC en BE, incrementa el riesgo a desarrollar sobrepeso y obesidad por cambios en la adiposidad y en la composición de la microbiota.

### ***1.3.3 Efectos de la sucralosa en los lípidos sanguíneos***

Se ha sugerido que la sucralosa podría influir en el riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares, debido a que un estudio *in vitro* demostró la influencia de este edulcorante en el metabolismo del

colesterol y la formación de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Aunque los niveles de la proteína transportadora ABCA1, encargada de movilizar colesterol hacia la apolipoproteína A-I para la formación de HDL, no muestran una reducción significativa, se plantea la posibilidad de que la sucralosa altere su estructura y funcionalidad, afectando su capacidad para movilizar el colesterol de manera eficiente. Estos efectos pueden prolongarse hasta 48 horas después de la exposición, lo que indica un impacto sostenido en el metabolismo de los lípidos y podría estar relacionado con el desarrollo de dislipidemias y enfermedades cardiometabólicas (57).

En un modelo animal con ratones albinos, tanto en machos como en hembras, se observó que una exposición continua a sucralosa durante 16 semanas provocó una reducción significativa en los niveles de colesterol HDL, acompañado de un aumento en el colesterol LDL. Estos cambios en el perfil lipídico podrían contribuir a la disfunción endotelial y a un mayor riesgo de hipertensión, sugiriendo que el consumo prolongado de sucralosa podría tener efectos adversos sobre la regulación de la presión arterial (58).

#### **1.4 Programación fetal y su impacto en el metabolismo**

La programación fetal es un concepto fundamental para comprender cómo las condiciones ambientales durante la gestación y la lactancia pueden influir de manera duradera en la salud metabólica del individuo. Este paradigma, también conocido como el origen fetal de las enfermedades crónicas o DOHaD (*Developmental Origins of Health and Disease*), postula que estímulos o agresiones tempranas alteran la expresión génica y el desarrollo de sistemas fisiológicos, predisponiendo a la aparición de patologías metabólicas en etapas posteriores de la vida (59, 60)

En particular, la exposición prenatal y perinatal a sucralosa ha emergido como un factor potencialmente programador. Además, se ha demostrado la transferencia de sucralosa a la leche materna, lo que extiende el periodo crítico para la programación metabólica durante la lactancia (52).

En humanos, asociaciones entre el consumo materno de bebidas con sucralosa y un mayor índice de masa corporal en la descendencia respaldan esta hipótesis, aunque aún se requieren estudios longitudinales para confirmar causalidad (51, 56)

Estudios en modelos animales han mostrado que la ingesta materna de sucralosa puede alterar la microbiota intestinal de la descendencia, incrementar la adiposidad, disminuir la sensibilidad a la insulina y modificar la preferencia por sabores dulces, evidenciando una programación metabólica desfavorable (61, 62, 51, 72, 73). Los mecanismos subyacentes incluyen la modulación epigenética, alteraciones en la microbiota intestinal y cambios en señales hormonales y metabólicas, que afectan la secreción de insulina y otros reguladores del metabolismo (63, 40, 54, 77).

Comprender la programación fetal como mediadora en los efectos metabólicos de la exposición temprana a sucralosa es crucial para diseñar estrategias preventivas y clínicas que reduzcan el riesgo de obesidad y trastornos metabólicos. Esta perspectiva justifica la necesidad de estudios preclínicos que simulen la exposición crónica prenatal y postnatal a sucralosa, como el presente trabajo que emplea la rata Wistar como modelo para evaluar dichas alteraciones metabólicas.

### **1.5 Antecedentes inmediatos del estudio usando roedores como biomodelo**

Los modelos animales reflejan las características de las patologías humanas, sus mecanismos biológicos y las respuestas a los tratamientos, lo que se evalúa a través de la validez aparente, predictiva y de constructo, que facilitan la aplicación de los hallazgos en la práctica clínica (64).

El uso de la rata en la investigación biomédica es fundamental para el avance científico. Su frecuente utilización como modelo experimental se debe en parte, al desarrollo de la cepa Wistar Albina, que permitió su estandarización. La rata es el segundo organismo más prevalente en las publicaciones científicas, después del ser humano, debido a su versatilidad, facilidad de manejo y similitud fisiológica y metabólica con el humano; por esto, se ha consolidado su importante papel como modelo en estudios preclínicos (65).

La rata Wistar, por su mayor tamaño y fisiología bien caracterizada, permite una mejor extrapolación de resultados en áreas como metabolismo y respuestas farmacológicas; consolidándose como altamente comparable al humano en diversas áreas de investigación, de esta forma permite evaluar la seguridad y eficacia de diversas sustancias antes de su aplicación en humanos, factor determinante para comprender los efectos adversos de compuestos químicos y garantizar una evaluación de riesgo más precisa y ética (66, 67).

Por otro lado, de acuerdo con Reagan-Shaw y colaboradores, existe una gran confusión en cuanto a la dosis de exposición a sustancias en modelos animales, ya que muchas veces se realiza una conversión incorrecta entre especies; como la extrapolación de una dosis humana a roedor, con una simple conversión basada en el peso corporal, sin considerar sus parámetros biológicos. Reagan-Shaw et al., resaltan la importancia de realizar una conversión alométrica apropiada de dosis entre especies, que tome en cuenta su tamaño y metabolismo, mediante la conversión por área de superficie corporal (68). Con base en lo anterior, resulta importante estimar la adecuada conversión de dosis entre especies, utilizando la siguiente fórmula:

$$Dosis\ animal\ (mg/kg) = Dosis\ humana\ (mg/kg) / (Km\ Rata / Km\ Humana)$$

donde *Km* se refiere al factor de corrección, basado en la relación entre el peso corporal y la superficie corporal del organismo, utilizado para ajustar la dosis entre diferentes especies. Este valor considera

la tasa metabólica y la farmacocinética (69). De acuerdo con Nair y Jacob, por esta razón, la conversión entre dosis humanas y animales no se realiza mediante una simple regla de tres, basada en el peso, sino a través de esta relación ajustada.

En la Tabla 1 se resumen los diferentes estudios con biomodelos y sucralosa; en ésta se pueden apreciar las diferentes dosis ensayadas, el tiempo del ensayo y los resultados obtenidos (la conversión alométrica no es realizada en estos estudios). Como se puede apreciar, existen múltiples estudios que abordaron el estudio crónico de la exposición a sucralosa, sin embargo, las dosis ensayadas en algunos casos suelen ser demasiado altas, probablemente no representativas del consumo humano; por otro lado, ningún estudio aborda la exposición crónica considerando una exposición prenatal y postnatal. Es posible que las diferencias en la exposición y las dosis de sucralosa ensayada en los estudios preclínicos, de lugar a las diferentes consecuencias observadas particularmente en cada estudio.

**Tabla 1.** Resumen de ensayos preclínicos con exposición a sucralosa

<b>Autor y año</b>	<b>Biomodelo / Dosis de sucralosa al día</b>	<b>Tiempo de exposición</b>	<b>de Resultados principales</b>
Concha et al., 2024 (70)	Ratón/ 0.1 mg/mL	F0: 16 semanas F1: Gestación y lactancia	Mayor ganancia de peso en machos.
Dai et al., 2021 (71)	Ratón/ 0.1 mg/mL	Gestación y lactancia	Ganancia significativamente mayor de peso y disbiosis intestinal por exposición materna.
Olivier et al., 2019 (54)	Ratón/ 10 mg/kg	Gestación y lactancia	Menor peso corporal, reducción de glucosa sérica en ayuno y disbiosis intestinal, por exposición materna. Sucralosa en leche materna.
Bornemann et al., 2018 (38)	Rata/ 80.4 mg/kg	Postnatal, 40 días	Absorción parcial de sucralosa y, productos acetilados de sucralosa en TA.
Azad et al., 2020 (51)	Ratón /6.4 mg/kg	Gestación y lactancia	Mayor peso corporal y adiposidad en machos, resistencia a insulina, programación pro adipogénica,
Dai et al., 2020 (72)	Ratón/ 0.1 mg/mL	Gestación y lactancia	Mayor peso corporal, alteraciones en microbiota y desarrollo intestinal, efectos inflamatorios tempranos.
Suez et al., 2022 (40)	Ratón/ 2mg/kg	Indirecta: Consumo humano por 14 días y trasplante fecal a ratón	Mayor respuesta glucémica, impacto en el microbioma.

Zheng et al., 2022 (73)	Ratón/ 0.3mg/mL	Postnatal, 16 semanas	Daño en la estructura intestinal y alteración de microbiota. Bacterias inflamatorias.
Morahan et al., 2020 (74)	Roedores metaanálisis	Gestación y lactancia	Reducción de peso en la adultez, programación metabólica diferenciada por sexo y etapa de exposición.
Wang et al., 2024 (75)	Ratón/ 20 mg/kg	Postnatal, 10 semanas	En machos aumento de glucosa en ayuno y en CTOG.
Luo et al., 2025 (76)	Rata/ 0.83 mg/mL	Postnatal, 15 semanas	Niveles más altos de glucosa en CTOG
Aguayo-Guerrero et al., 2024 (77)	Roedores, revisión	Prenatal y postnatal	Inflamación sistémica intestinal, efectos transgeneracionales y metabólicos.
Yang et al., 2024 (78)	Ratón/ 0.1 mg/mL	Postnatal, 8 semanas	En hembras: displasia folicular, ABC de insulina mayor.
Tsai et al., 2023 (79)	Ratón/ 60 mg/kg	2 semanas + Dieta alta en grasa	Intolerancia a la glucosa, sin cambios en peso, ABC de insulina mayor, señalización celular de respuesta a insulina.
Mendoza et al., 2020 (80)	Rata/ 1.9 g / L	Postnatal, 288 días	Elevación de glucosa y triglicéridos séricos
Al-Hazza et al., 2024 (81)	Rata/ 10%	Postnatal, 8 semanas	Aumento de glucosa sanguínea.
Shi et al., 2023 (82)	Ratón/ 0.27 g/L	Postnatal, 12 semanas	Aumento en la expresión de receptores del dulce.
Farid et al. 2020 (58)	Ratón/ 5.20 mg/mL	Postnatal, 16 semanas	Reducción de C-HDL y aumento de C-LDL, posibles efectos en presión arterial.
López-Rodríguez, et al., 2025 (83)	Rata/ 1.44 mg	Postnatal, 16 semanas	Mayor ingesta de bebida con edulcorante, hipertrigliceridemia.
Khamise, 2020 (47)	Rata/ 12mg/kg	Postnatal, 3 meses	Aumento del colesterol total, C-LDL y triglicéridos Disminución del C-HDL.

## 2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

En humanos, la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad se ha asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedades no transmisibles, como diabetes tipo 2, dislipidemias e hipertensión. En este contexto, se han emitido recomendaciones enfocadas en la nutrición para reducir el consumo de azúcares simples en la dieta. En respuesta, la industria alimentaria ha reformulado productos y bebidas utilizando endulzantes no calóricos (ENC), entre los que destaca la sucralosa, ampliamente presente en bebidas endulzadas (BE) disponibles en el mercado.

Durante la gestación y la lactancia, es común la ingesta de productos que contienen mezclas de ENC, entre ellos, la sucralosa, el acesulfame K y el aspartame. En México la sucralosa es de los edulcorantes más utilizados, ya sea como edulcorante único o en combinación con otros, lo que incrementa la posibilidad de una exposición crónica a este compuesto desde etapas tempranas del desarrollo. Se ha documentado que la sucralosa atraviesa la membrana placentaria, puede estar presente en leche materna y puede alcanzar al feto o al lactante durante periodos críticos del desarrollo metabólico.

Aunque algunos ENC como la sucralosa, el acesulfame-K, la sacarina y el ciclamato se han promovido como seguros para el consumo humano, diversos estudios en humanos y en modelos animales han reportado efectos metabólicos adversos tras su ingesta, incluyendo alteraciones en la homeostasis de la glucosa, la sensibilidad a la insulina, el peso corporal y los lípidos séricos. Sin embargo, muchas de estas investigaciones se han realizado con dosis que no reflejan el consumo habitual y en su mayoría han sido de corta duración, sin evaluar una exposición crónica. Esto limita su aplicabilidad al contexto real, especialmente considerando que el BE es elevado desde etapas tempranas de la vida, incluso con posible exposición desde antes del nacimiento, y que persiste en la adolescencia y adultez, lo que sugiere una exposición prolongada a sucralosa a lo largo del ciclo vital. Ante este panorama, se vuelve fundamental estudiar los efectos metabólicos de una exposición prenatal y postnatal a sucralosa utilizando una dosis representativa del consumo humano. Para ello, se empleó un modelo animal que permite explorar los efectos de la exposición desde la gestación hasta la vida adulta, y evaluar con precisión sus implicaciones sobre parámetros clave como el peso corporal, la adiposidad y la homeostasis de glucosa.

A partir de esto, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el efecto de la exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa sobre el peso corporal, adiposidad y homeostasis de glucosa en ratas Wistar?

### **3 HIPÓTESIS**

H0= La exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa no aumenta el peso corporal ni la adiposidad y tampoco modifica la homeostasis de glucosa en ratas Wistar.

H1= La exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa aumenta el peso corporal y la adiposidad y altera negativamente la homeostasis de glucosa en ratas Wistar.

### **4 JUSTIFICACIÓN**

El consumo habitual de ENC, como la sucralosa, ha aumentado considerablemente en las últimas décadas a nivel global, y particularmente en México, donde el BE es elevado desde edades tempranas y se mantiene a lo largo de la vida. Aunque los ENC fueron desarrollados como una estrategia para reducir la ingesta calórica y controlar el peso corporal, evidencia reciente ha señalado posibles efectos adversos a corto y largo plazo en la salud metabólica, incluyendo alteraciones en la homeostasis de glucosa, secreción de insulina, perfil lipídico y aumento de peso corporal.

Entre los ENC más utilizados, la sucralosa tiene amplia presencia en productos industrializados. No obstante, al igual que otros ENC, su seguridad a largo plazo sigue siendo motivo de debate, especialmente cuando su consumo ocurre de manera sostenida desde etapas tempranas del desarrollo. En este contexto, resulta fundamental generar evidencia experimental que evalúe de forma controlada los posibles efectos adversos de diferentes tipos de exposición a sucralosa, utilizando dosis que representen adecuadamente la ingesta humana. Este estudio permite analizar variables clave como el peso corporal, la adiposidad y la homeostasis de glucosa en condiciones controladas de exposición prolongada desde la etapa prenatal hasta la adultez. La información generada por esta investigación puede aportar elementos útiles para la interpretación del riesgo en salud asociado al consumo prolongado de sucralosa, y contribuir a orientar futuras investigaciones y recomendaciones nutricionales basadas en evidencia.

### **5 OBJETIVOS**

#### **5.1 Objetivo general**

Evaluar el efecto de la exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa sobre el peso corporal, adiposidad y homeostasis de la glucosa en ratas Wistar.

#### **5.2 Objetivos específicos**

1. Evaluar el efecto del tipo de exposición a sucralosa (prenatal, postnatal y sus combinaciones) sobre el peso corporal, mediante el registro de peso en el día postnatal 2, al destete y semanalmente.

2. Analizar el efecto del tipo de exposición a sucralosa sobre la acumulación de tejido adiposo abdominal, mediante la extracción y pesaje de los depósitos adiposos al final del experimento.
3. Determinar el efecto del tipo de exposición a sucralosa sobre la homeostasis de la glucosa, mediante pruebas de tolerancia oral a la glucosa (al destete y a las 21 semanas) y el área bajo la curva de insulina (a las 22 semanas).
4. Evaluar de manera exploratoria el efecto del tipo de exposición a sucralosa sobre indicadores metabólicos adicionales (glucosa sérica, triglicéridos y colesterol) y presión arterial, mediante análisis bioquímicos y medición no invasiva al final del experimento.

## **6. METODOLOGÍA**

### **6.1 Tipo de estudio**

El estudio realizado fue de tipo experimental-longitudinal con una duración de 32 semanas.

### **6.2 Población y muestra**

Ratas madre: 12 ratas hembras primíparas de cepa Wistar (*Rattus norvegicus albinus*) de 6 semanas de edad, provenientes del Bioterio de la UAEH, de las cuales una vez apareadas se obtuvieron 64 ratas descendientes.

Ratas descendientes: crías control y crías expuestas prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa, 32 hembras y 32 machos. Las crías se seleccionaron mediante aleatorización simple garantizando la distribución equitativa entre los grupos experimentales por exposición y por sexo con muestreo acumulado, hasta alcanzar el tamaño de muestra necesario.

### **6.3 Criterios de selección y eliminación**

Criterios de selección:

- Para las ratas madre: hembras Wistar primíparas, de 6 semanas de edad y peso corporal inicial de 110-130 g al momento de la asignación.
- Para todos los sujetos de estudio: buenas condiciones de salud general, valoradas mediante observación clínica.

Criterios de eliminación:

- Para las ratas madre: hembras que no completaron la gestación y/o lactancia de su camada o que presentaran canibalismo.

Para todos los sujetos de estudio: inapetencia persistente por más de 2 días, cianosis, postración u otros indicadores sugerentes de enfermedad o para evaluación de punto final.

## 6.4 Variables

En la Tabla 2 se describen las variables que fueron evaluadas a lo largo del estudio. Estas incluyen medidas fisiológicas y bioquímicas relacionadas con el peso corporal, la homeostasis de glucosa, los lípidos séricos y la presión arterial. Las variables fueron registradas en momentos clave del desarrollo y exposición para evaluar el impacto de la sucralosa en diferentes etapas del ciclo vital de las ratas.

**Tabla 2.** Variables del estudio

<b>Variables</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>
Tipo de exposición a sucralosa	Momento en el que se consume sucralosa (prenatal, postnatal y sus combinaciones)	SS - Exposición prenatal y postnatal a sucralosa. AS - Exposición postnatal a sucralosa. SA - Exposición prenatal a sucralosa. AA - Grupo control, expuesto únicamente a agua.	Cualitativa nominal
Peso corporal	Peso corporal individual en gramos obtenido en diferentes días de vida.	Peso en gramos medido al nacer (en el DP2), al destete (en el DP21) y semanalmente hasta las 23 semanas de vida.	Cuantitativa continua
Glucemia durante la CTOG	Glucosa en sangre posterior a carga de dextrosa.	Glucosa en sangre posterior a carga de dextrosa al minuto 15, 30, 60, 90 y 120. tras administración de una carga de dextrosa vía oral. Realizada al destete (DP21) y en la semana 21 de vida.	Cuantitativa continua
Glucemia durante la CTI	Prueba para evaluar la respuesta glucémica posterior a una carga de insulina.	Glucosa en sangre medida a los minutos 0, 15, 30, 60 y 90 tras la administración de insulina vía intraperitoneal, en la semana 22 de vida.	Cuantitativa continua

Área bajo la curva de insulina	Representa la integral de una función que describe la concentración de insulina en sangre en un tiempo determinado.	Cálculo del área bajo la curva de insulina con los valores obtenidos en la CTI en los minutos 0, 15, 30, 60 y 90. Utilizando la función de integral en el paquete estadístico de R, versión 4.2.3.	Cuantitativa continua
Glucosa sérica	Concentración de glucosa en sangre en ayuno.	Glucosa en sangre obtenida a la semana 23 de edad mediante un kit enzimático colorimétrico y espectrofotometría.	Cuantitativa continua
Triglicéridos séricos	Concentración de triglicéridos en sangre en ayuno.	Triglicéridos en sangre obtenidos a la semana 23 de edad mediante un kit enzimático colorimétrico y espectrofotometría.	Cuantitativa continua
Adiposidad	Cantidad de tejido adiposo abdominal.	m/g de peso corporal de tejido adiposo abdominal: mesentérico, gonadal y retroperitoneal a las 23 semanas de edad.	Cuantitativa continua
Presión arterial sistólica	Presión máxima ejercida sobre las arterias durante la contracción del corazón	Presión sistólica en mmHg medida con pletismografía en la cola de la rata, en la semana 20 y 21 de vida.	Cuantitativa continua
Presión arterial diastólica	Presión mínima ejercida sobre las arterias entre latidos cardíacos	Presión diastólica en mmHg medida con pletismografía en la cola de la rata, en la semana 20 y 21 de vida.	Cuantitativa continua

## 6.5 Procedimientos e instrumentos de estudio

### 6.5.1 Animales de experimentación y condiciones de alojamiento

Para la realización de este estudio, se utilizaron ratas (*Rattus norvegicus albinus*) pertenecientes a la cepa Wistar Han (RccHan®: WIS, Envigo), obtenidas del bioterio del Instituto de Ciencias de la Salud (ICSa) de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Inicialmente, para la obtención de los sujetos de estudio, se dispuso de un total de 12 ratas hembras primíparas (n=12) y 4 machos (n=4) con un peso de 110-130 g y 6 semanas de edad. Las crías obtenidas por cada hembra gestante se ajustaron

a 8, para la formación de grupos experimentales, teniendo finalmente una n=64, 32 hembras y 32 machos.

Los animales fueron alojados en cajas de acrílico estándar y se mantuvieron en un ambiente controlado con una temperatura de  $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ , humedad de 40-70% y con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Se les proporcionó acceso *ad libitum* al agua y alimento estándar (*Lab Diet 5008*). Durante el acondicionamiento de los animales (1 semana), los progenitores se alojaron en díadas, por sexo. Cuando inició la inducción de apareamiento, se alojaron 3 animales por jaula (1 macho, 2 hembras), después de la confirmación del inicio de la gesta, cada una de las hembras se alojó individualmente durante todo el periodo de gestación (3 semanas) y con sus respectivas crías, desde el nacimiento y durante la lactancia (3 semanas). Finalmente, en el día postnatal 21 de las crías se llevó a cabo el destete y la formación de grupos, alojándolas en díadas o triadas por sexo y por grupo experimental, en las mismas condiciones y control de ambiente antes descrito.

#### **6.5.1.1 Madres y descendientes**

Inicialmente las ratas hembras primíparas (n=12), se asignaron aleatoriamente a dos grupos: control (n=6) o sucralosa (n=6). En ambos grupos, se administró diariamente por vía intragástrica el respectivo tratamiento, el grupo control recibió agua y el segundo grupo, una solución acuosa que contenía 4.6 mg de sucralosa. Esta cantidad se obtuvo de la aplicación de la fórmula de conversión de dosis, según superficie corporal (68), con esta conversión se realizó una traducción apropiada de la dosis humana a una dosis para nuestro biomodelo. Para esto, se consideró que una lata de refresco contiene aprox. 74.55 mg de sucralosa (34); luego entonces, se estimó una dosis humana de 1.24 mg/kg para un sujeto de 60 kg. Tomando los valores de Km de la rata y humana reportados por Reagan-Shaw y cols (68), y sustituyendo los valores en su fórmula de conversión alostérica, la dosis a administrar sería de 7.65 mg/kg. Finalmente, se consideró como peso promedio de la rata Wistar de 300 gr. Por lo tanto, para hacer equivalente la cantidad de sucralosa contenida en una lata de refresco, para una rata, la cantidad fue de 2.3 mg/día; como se consideró un consumo hipotético de 2 latas diarias, a las ratas se les administró el doble, es decir 4.6 mg/día de sucralosa.

La exposición de las ratas madre se realizó durante 1 semana previa a la gestación, durante toda la gestación y la lactancia (7 semanas en total considerando 3 semanas de gestación y 3 de lactancia).

Las crías (n=64) permanecieron con sus madres desde el nacimiento hasta el fin de la lactancia, la totalidad del tiempo con sus madres; fueron sexadas en el día postnatal (DP) 2 (DP2) y destetadas DP21. Tras el destete, se formaron 4 grupos experimentales compuestos de 8 hembras y 8 machos cada uno, las crías sobrantes fueron sacrificadas por medio de cámara de CO<sub>2</sub>.

### 6.5.2 Grupos experimentales

Los grupos experimentales, descendientes de las madres primíparas, fueron alojados por tipo de exposición y sexo. La nomenclatura de cada grupo fue dada por 2 letras, que indican el tratamiento recibido durante las exposiciones prenatal (primera letra) y postnatal (segunda letra). La exposición a sucralosa se abrevió como “S” y la de agua, como “A”. De esta manera se tuvieron los 4 grupos experimentales mencionados en la tabla 3.

**Tabla 3.** Grupos experimentales del estudio

Grupo	Exposición		Interpretación
	Prenatal	Postnatal	
SS	Sucralosa	Sucralosa	Exposición prenatal (gestación) y postnatal (lactancia y a lo largo de la vida) a sucralosa.
AS	Agua	Sucralosa	Exposición postnatal a sucralosa.
SA	Sucralosa	Agua	Exposición prenatal a sucralosa.
AA	Agua	Agua	Grupo control, expuesto únicamente a agua.

### 6.5.3 Medición del peso corporal

El peso corporal de cada rata se registró en el día postnatal 2 (DP2), el cual fue el primer peso recolectado desde su nacimiento, se utilizó una balanza analítica (ViBRA). Posteriormente, desde el destete (DP21) y hasta las 23 semanas de edad, se registró el peso de forma semanal por la mañana, utilizando una báscula digital (Ohaus, Scot Pro).

### 6.5.4 Valoración de la homeostasis de la glucosa

#### 6.5.4.1 Curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG)

La CTOG se realizó al destete y a las 21 semanas de edad. Previo a la prueba, los animales se mantuvieron en un ayuno de 6 horas y se pesaron. Para cuantificar el nivel de glucosa sérica, se utilizó un glucómetro y tiras reactivas Contour plus®. Las muestras sanguíneas fueron obtenidas por punción de la punta de la cola conforme a la técnica utilizada por Nagy et al. (84). Posterior a la toma de glucemia basal, se les administró por vía oral una solución acuosa de dextrosa en una dosis de 3 g/kg de peso (84). Se tomaron muestras posteriores para cuantificar el nivel de glucosa en sangre a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos posteriores a la administración (85).

#### 6.5.4.2 Área bajo la curva de insulina

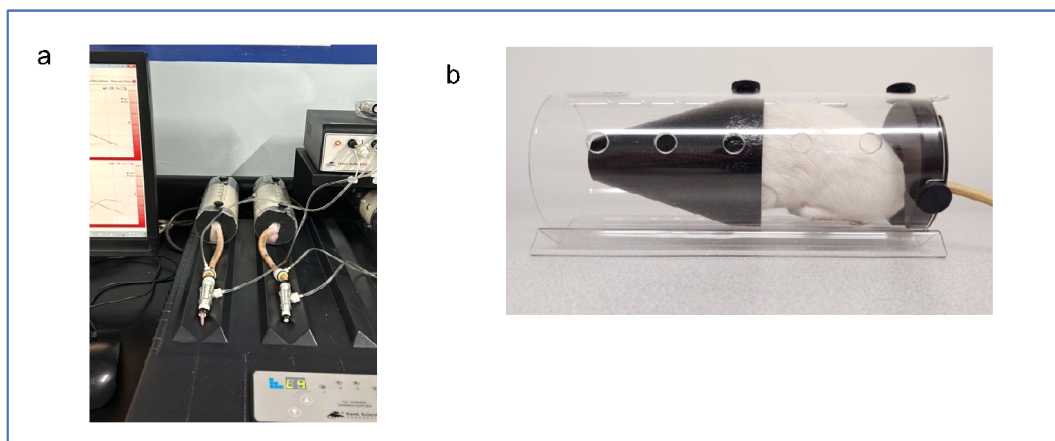
Se realizó la estimación del área bajo la curva (ABC) de insulina a las 22 semanas de edad. Antes de la prueba, los animales se mantuvieron en un ayuno de 3 horas (84), se pesaron y se les tomó una muestra sanguínea para cuantificar el nivel de glucosa basal, según los procedimientos e instrumentos descritos previamente para la CTOG. Posteriormente, se les administró por vía intraperitoneal, una solución de insulina humana regular (Pharmalife) en solución salina fisiológica, en una dosis de 0.5 U/kg de peso (86, 87) y se tomaron muestras cuantificando el nivel de glucosa en sangre en los mismos tiempos realizados en la CTOG, es decir a los 15, 30, 60 y 90 minutos posteriores a la administración.

#### 6.5.5 Presión arterial sistólica, diastólica y media

La presión sanguínea sistólica y diastólica fue registrada mediante un método no invasivo utilizando el sistema CODA (Kent Scientific Co., USA), siguiendo la metodología especificada por el fabricante del equipo.

Antes de la medición, los animales fueron sometidos a un periodo de aclimatación de 4 días, durante el cual se colocaron en jaulas de sujeción, en una sesión diaria de 10 minutos.

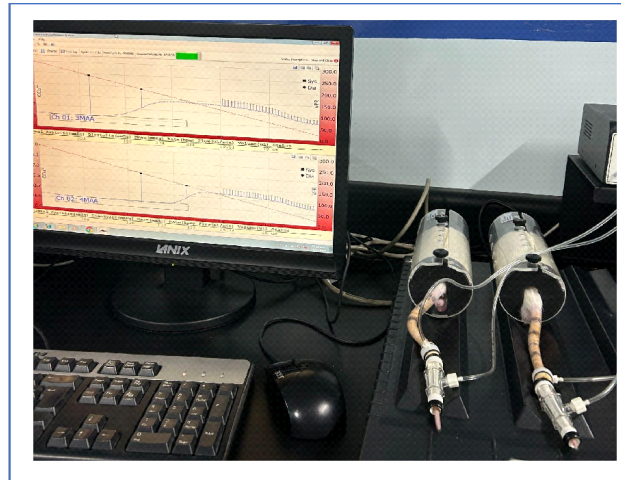
Para la medición de la presión arterial, cada animal fue colocado en las jaulas de sujeción con un cono para nariz ajustado, sobre una placa de calentamiento a una temperatura de 32 a 38°C, dependiendo del ambiente operativo, con el objetivo de que la cola de la rata estuviera a una temperatura entre 32 y 35°C (Figura 3).



**Figura 3.** Medición de la presión arterial en ratas Wistar. a) Equipo CODA y animales en sujeción con anillo de presión y anillo VPR (Fuente propia). b) Jaula de sujeción (Nosecone™Imagen tomada de Kent Scientific Corporation).

Posteriormente, la cola del animal fue insertada en el anillo de presión lo más cerca de la base de la cola sin forzar, seguido del anillo VPR que también debe ajustar, pero no presionar demasiado la piel.

Se registró la presión arterial sistólica y diastólica mediante un transductor conectado a una computadora a través de un sistema de adquisición de datos (Figura 4). Las mediciones de presión arterial se realizaron dos veces por semana, durante dos semanas, para tener finalmente un total de cuatro mediciones por animal. Cada sesión consistió en al menos diez registros consecutivos, tomando el valor medio de las mediciones para el análisis.



**Figura 4.** Lectura del sistema CODA (Fuente propia).

#### ***6.5.6 Determinaciones séricas de glucosa, colesterol total y triglicéridos***

En la semana 23 de vida, se realizaron determinaciones bioquímicas, considerando un ayuno de 12 horas. Los animales fueron pesados e inducidos a sedación profunda por inhalación con Isofluran (PISA) y decapitados con una guillotina. Posterior al sacrificio, se recolectó una muestra sanguínea en un tubo de ensayo con anticoagulante EDTA-K3 (Ácido etilendiaminotetraacético), la cual se llevó a centrifugación por 15 minutos a 3000 rpm, usando en una centrífuga Hettich 420 R. Posteriormente se obtuvo el plasma el cual fue almacenado en microtubos a 3°C, hasta su procesamiento, en el mismo día de su obtención. Las muestras fueron tratadas según las especificaciones del fabricante y la intensidad de la reacción (densidad óptica) fue medida en el analizador de microplacas PowerWave XS (Biotek) a una longitud de onda de 505 nm. Para la determinación de glucosa se empleó el kit Glucose-TR, el Cholesterol-LQ para colesterol y para triglicéridos, el kit Triglycerides, todos de la marca SpinReact. Las especificaciones técnicas de los kits aparecen en los anexos de este documento.

#### ***6.5.7 Recolección de tejido adiposo mesentérico, gonadal y retroperitoneal***

Posterior al sacrificio y la obtención de sangre, se realizó una incisión en la parte media abdominal de los animales para obtener mediante disección el tejido adiposo mesentérico, gonadal y retroperitoneal,

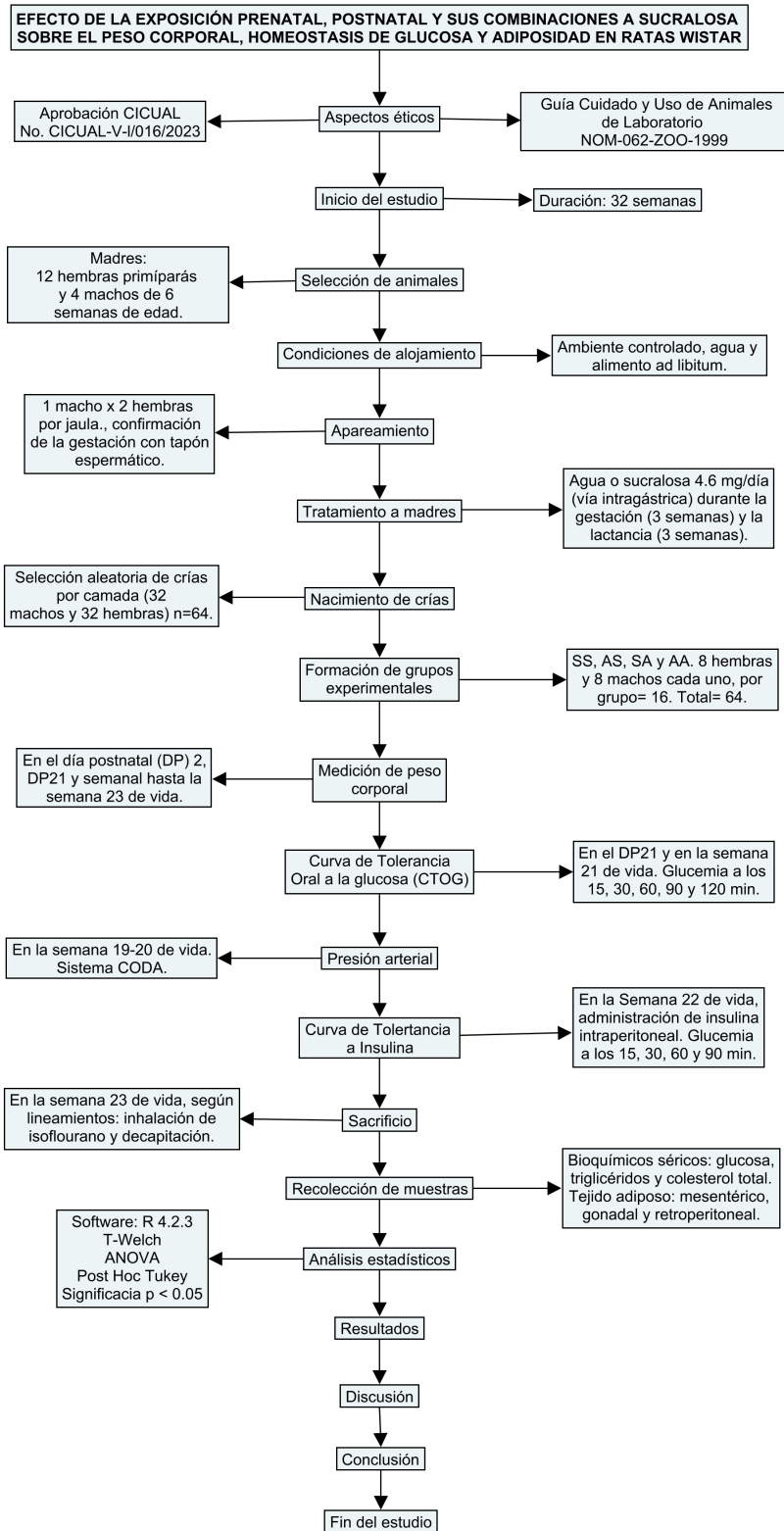
según lo descrito por López-Rodríguez et al. (83). Cada tejido adiposo fue pesado usando una balanza analítica marca OHAUS modelo, Adventure Pro, precisión 0.01 g.

## **6.6 Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico se utilizó el software de R, versión 4.2.3. Se realizaron pruebas de consistencia de datos para verificar los supuestos del análisis. Posteriormente, para la comparación entre dos grupos se utilizó la prueba de T de Welch. En los casos donde se compararon cuatro grupos se empleó un análisis de varianza (ANOVA) de una vía seguido de un post hoc de Tukey, con un nivel de significancia establecido en  $p < 0.05$ , para evaluar las diferencias entre los grupos experimentales de cada sexo.

## **6.7 Aspectos éticos**

Todos los procedimientos aquí descritos fueron apegados a la Guía de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Academia Nacional de Ciencias, Washington, DC y a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 y aprobados por el Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio CICUAL del bioterio de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, quien otorgó al proyecto el número de aprobación CICUAL-V-I/016/2023. El presente estudio se llevó a cabo siguiendo los principios éticos para la investigación con animales establecidos en la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio, asegurando que la exposición prenatal y postnatal a la sucralosa no representó riesgos innecesarios para los animales y que se respetaran los principios de reemplazo, reducción y refinamiento (3R's) en la experimentación animal (63). En la Figura 5, se muestra de manera general, el diagrama de flujo de la metodología.



**Figura 5.** Diagrama de flujo de la metodología.

## 7. Resultados

### 7.1 Peso de ratas Wistar expuestas a sucralosa

#### 7.1.1 Peso corporal en el día postnatal 2 (DP2) de ratas Wistar

En la Tabla 4 se presenta el peso corporal registrado en el DP2 de crías, hembra y macho, de rata Wistar, cuyas madres fueron expuestas durante la gestación al agua (grupo control) o a la bebida con sucralosa. Las crías de ambos sexos expuestas durante la gestación a sucralosa fueron significativamente más ligeras en comparación con sus respectivos controles ( $p < 0.05$  en ambos sexos).

**Tabla 4.** Peso al día postnatal 2 (DP2) de hembras y machos expuestos a sucralosa o al agua durante la gestación.

Grupo según exposición gestacional	Peso (g)	
	Hembras	Machos
Sucralosa	7.25 ± 0.73*	7.61 ± 0.78*
Agua	8.16 ± 0.63	8.59 ± 0.80

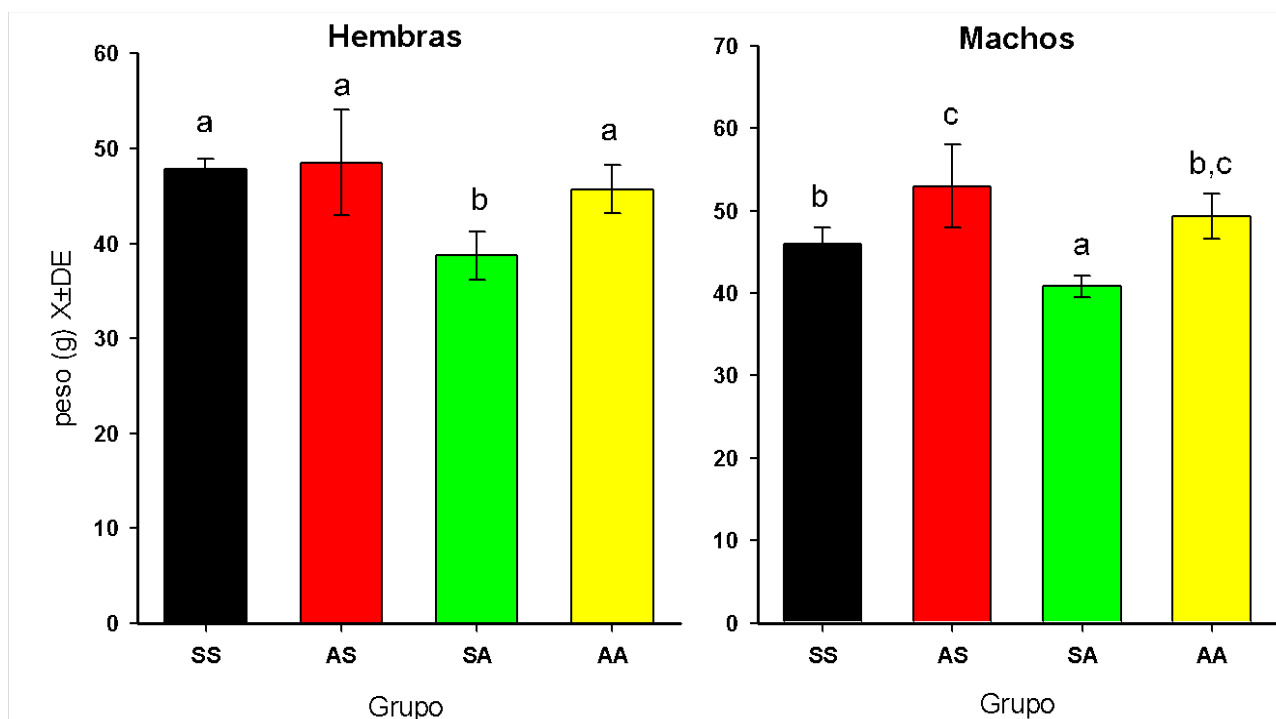
\* $p < 0.05$ . Prueba T de Welch para comparar entre grupos de exposición gestacional (agua vs. sucralosa),  $n=16$  por grupo de exposición.

#### 7.1.2 Peso corporal al destete en el día postnatal 21 (DP21) de ratas Wistar

En la Figura 6 se muestra el peso corporal al destete (DP21) de hembras y machos, pertenecientes a los diferentes grupos de exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones

En hembras, los valores de peso corporal oscilaron entre 38.70- 48.47 g. El grupo AS, presentó la media de peso más alta seguido del grupo SS (sucralosa prenatal y postnatal) con  $47.80 \pm 1.05$  g. El grupo control (AA) registró un promedio de peso corporal de  $45.67 \pm 2.53$  g; por otro lado, el grupo SA mostró el menor peso al destete ( $38.70 \pm 2.54$  g), siendo significativamente menor en comparación con los demás grupos ( $p < 0.05$ ).

En machos, el peso corporal al destete varió entre 40.80 - 52.96 g. El grupo AS, presentó la media de peso (g) más alta ( $52.96 \pm 5.06$ ), sucedido por el grupo AA ( $49.32 \pm 2.73$ ), el grupo SS ( $45.93 \pm 1.99$ ) y finalmente los machos del grupo SA, que mostraron el menor peso corporal ( $40.80 \pm 1.29$ ), el cual, además, fue significativamente menor ( $p < 0.05$ ) respecto a todos los demás grupos. Además, el grupo SS mostró tener un peso significativamente menor, pero solo en comparación con el grupo AS ( $p < 0.05$ ).

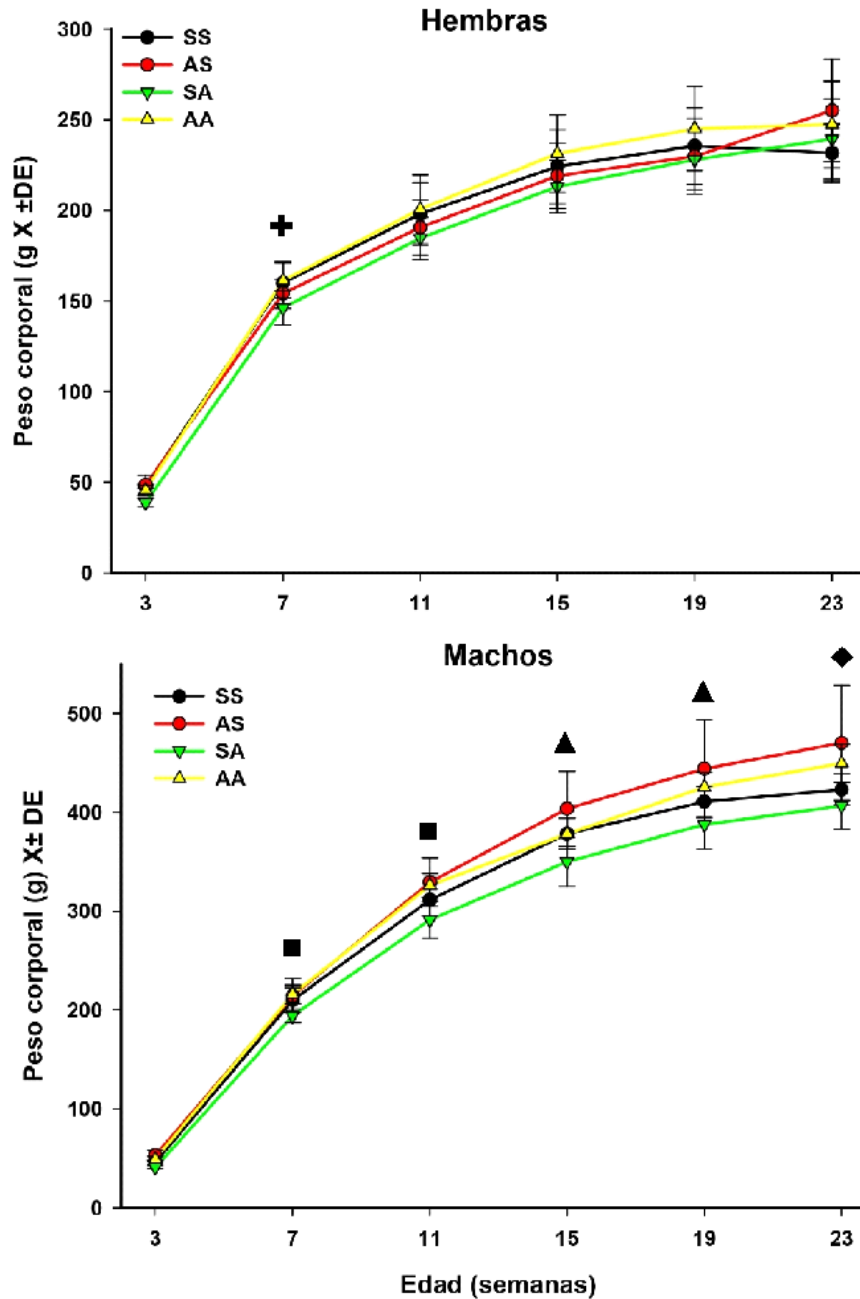


**Figura 6.** Peso corporal al destete, de hembras y machos con exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa. Letras diferentes indican diferencias significativas ( $p < 0.05$ , ANOVA, *post hoc* Tukey). SS: Exposición prenatal y postnatal a sucralosa; SA: Exposición prenatal a sucralosa; AS: Exposición postnatal a sucralosa, AA: Grupo control, expuesto únicamente a agua.

### 7.1.3 Registro de peso semanal

La figura 7 muestra la gráfica de peso corporal, registrado a la semana 3, 7, 11, 15, 19 y 23; ahí se pueden apreciar de manera general, las tendencias del peso corporal entre los grupos experimentales del estudio.

En general, para el caso de las hembras, no hubo diferencias significativas entre el peso corporal ni al inicio ni al fin del experimento ( $p > 0.05$ ) y prácticamente no existieron diferencias significativas de peso corporal entre los grupos con el paso de las semanas, a excepción de la semana 6 y 7 donde las hembras del grupo SA, fueron más ligeras en comparación con las AA y SS ( $p < 0.05$ ). Al contrario de lo observado en las hembras, entre los machos de los grupos experimentales sí hubo diferencias significativas entre los pesos corporales, la más notable es que los machos del grupo SA, tuvieron los pesos más bajos a lo largo de todo el experimento, principalmente en comparación con los machos del grupo AA y AS ( $p < 0.05$ ). Al término del experimento, los machos del grupo SA y SS tuvieron los menores pesos corporales en comparación de los machos AA y AS ( $p < 0.05$ ). Si se desea ver a detalle, la tabla 1 de la sección de anexos, muestra el registro promedio de peso corporal de machos y hembras de la semana 3-23, donde se pueden apreciar las diferencias significativas entre los grupos.

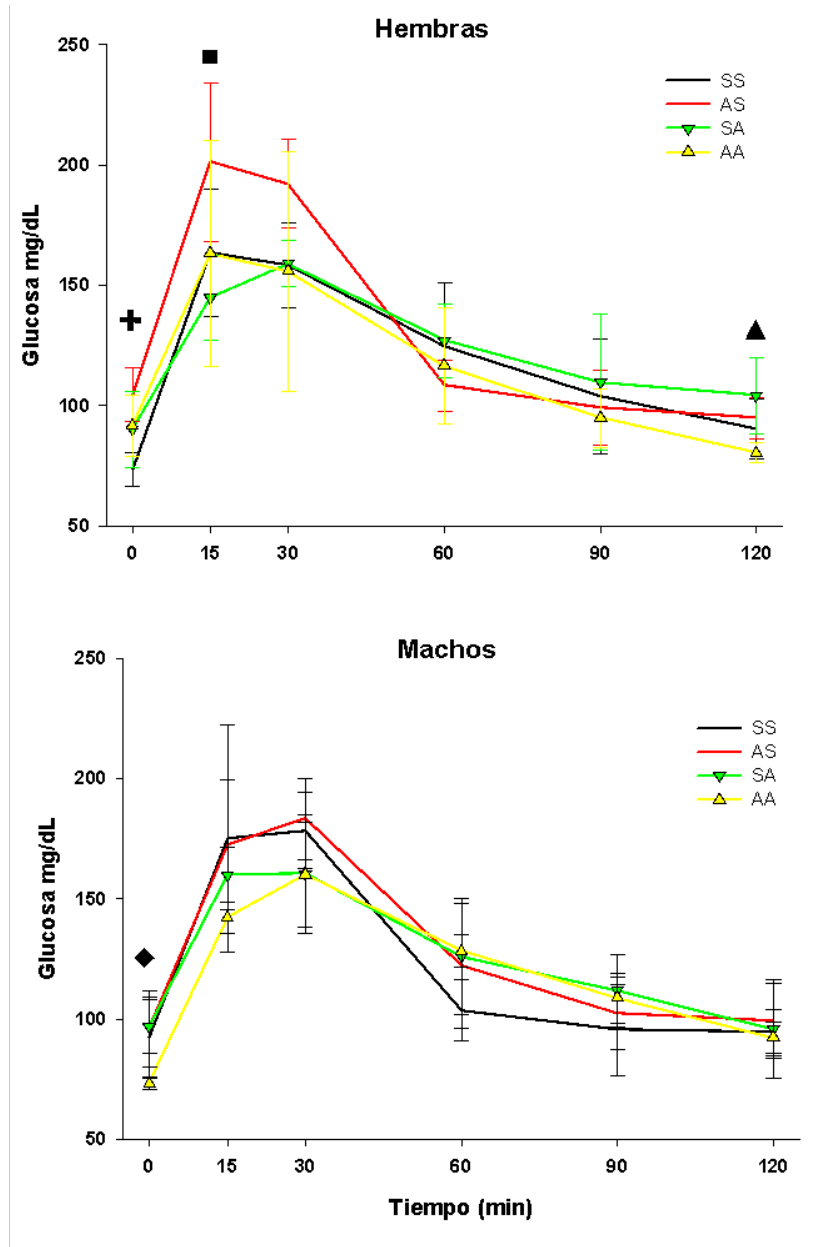


**Figura 7.** Peso corporal de la semana 3-23 de hembras y machos con exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa. Diferencias significativas indican que: **+** SA<AA, **■**SA<AA, **▲**SA<AS, **◆**SA y SS<AS. ( $p<0.05$ , ANOVA *post hoc* Tukey). SS: Exposición prenatal y postnatal a sucralosa; SA: Exposición prenatal a sucralosa; AS: Exposición postnatal a sucralosa, AA: Grupo control, expuesto únicamente a agua.

## 7.2 Homeostasis de glucosa

### 7.2.1 Curva de tolerancia oral a la glucosa al destete (DP 21)

En la CTOG realizada en el destete (DP 21; figura 8), se observaron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) en distintos puntos temporales, entre los grupos expuestos a sucralosa y aquellos expuestos al agua.



**Figura 8.** Curva de tolerancia oral a glucosa realizada al destete en hembras y machos con exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa. Diferencias significativas indican que: + AS>SS, ■AS<SA, ▲SA>AA, ◆AA<AS, SA y SS ( $p < 0.05$ , ANOVA *post hoc* Tukey). SS: Exposición prenatal y postnatal a sucralosa; SA: Exposición prenatal a sucralosa; AS: Exposición postnatal a sucralosa, AA: Grupo control, expuesto únicamente a agua.

Como se observa en la Figura 8, las glicemias de las hembras, iniciaron con valores entre los 73.33 - 104.33 mg/dL, alcanzando su máximo en el minuto 15 y finalizando en el minuto 120, con valores de 80.33 y 104.0 mg/dL. Las hembras del grupo AS mostraron el nivel de glucosa sanguínea más elevado en la medición basal ( $104.33 \pm 11.11$  mg/dL, minuto 0) en comparación con el grupo SS ( $73.33 \pm 6.94$  mg/dL) ( $p < 0.05$ ). Al minuto 15, este mismo grupo, AS, presentó un nivel de glucosa significativamente mayor que el grupo SA ( $201.16 \pm 33.09$  vs  $144.66 \pm 17.81$  mg/dL,  $p < 0.05$ ). Al finalizar la prueba, en el minuto 120, el grupo SA obtuvo un nivel de glucosa mayor que el grupo AA ( $104.0 \pm 16.01$  vs  $80.33 \pm 4.03$  mg/dL  $p < 0.05$ ).

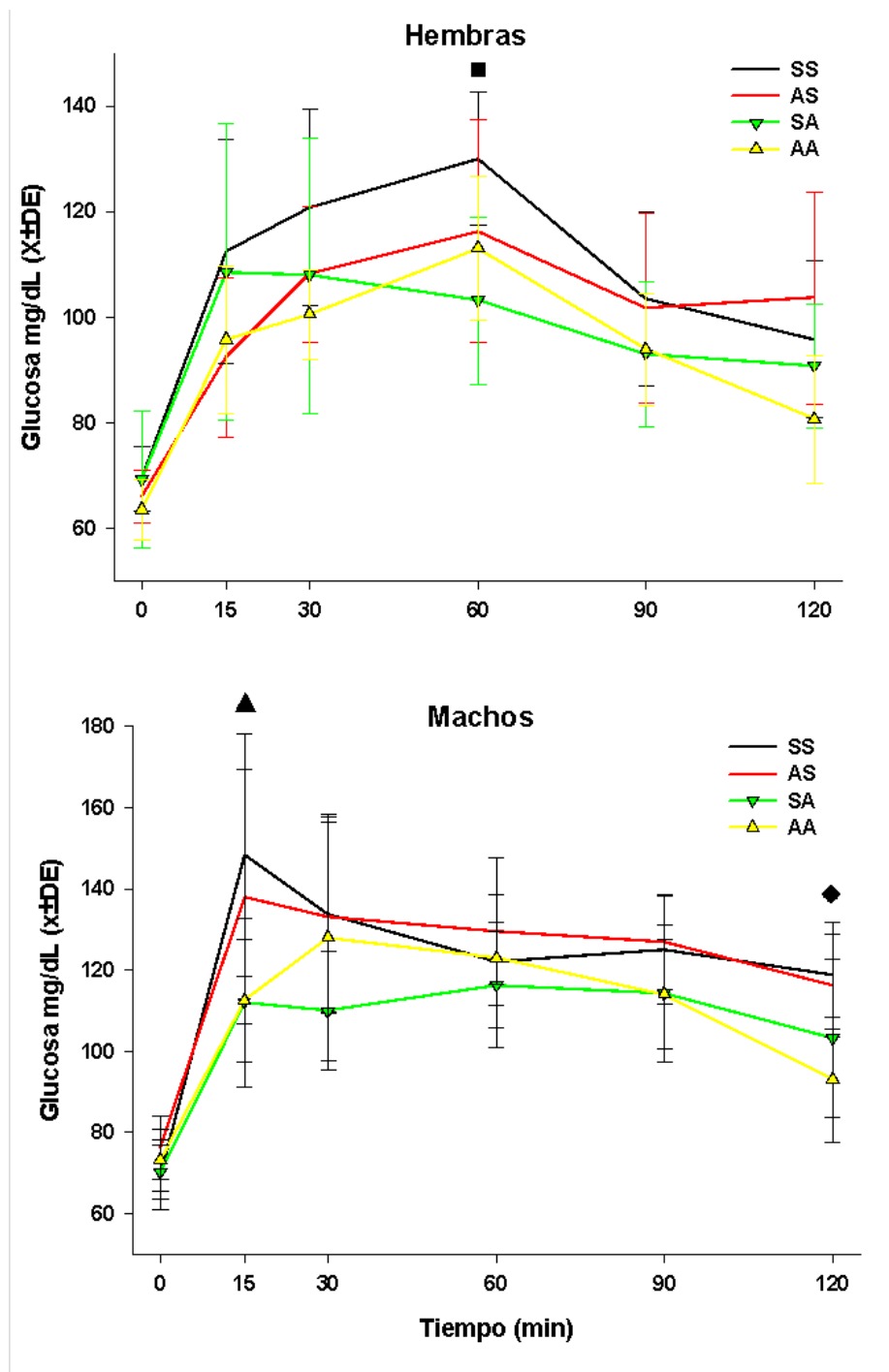
En machos, los valores de glucemia fluctuaron entre 73.0 y 96.83 mg/dL al minuto 0, alcanzando máximos en el minuto 30, para finalizar al minuto 120, con valores de 92.16 a 99.33 mg/dL (Figura 8B); únicamente se observó una diferencia significativa en la glucosa sanguínea al minuto 0, donde el grupo AA ( $73.0 \pm 2.60$  mg/dL) exhibió un nivel significativamente menor que todos los demás grupos ( $p < 0.05$  en todos los casos).

### ***7.2.2 Curva de tolerancia oral a glucosa a las 21 semanas***

La CTOG realizada a las 21 semanas de edad se muestra en la Figura 9. Se observaron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) en los niveles de glucemia entre algunos de los grupos expuestos.

En las hembras, los niveles basales de glucemia oscilaron entre 63.50 y 69.37 mg/dL alcanzando los máximos niveles al minuto 60, donde precisamente hubo diferencias entre el grupo SS, que presentó un nivel de glucosa significativamente mayor, en comparación con el grupo SA ( $130.0 \pm 12.69$  vs  $103.12 \pm 15.83$  mg/dL,  $p < 0.05$ ).

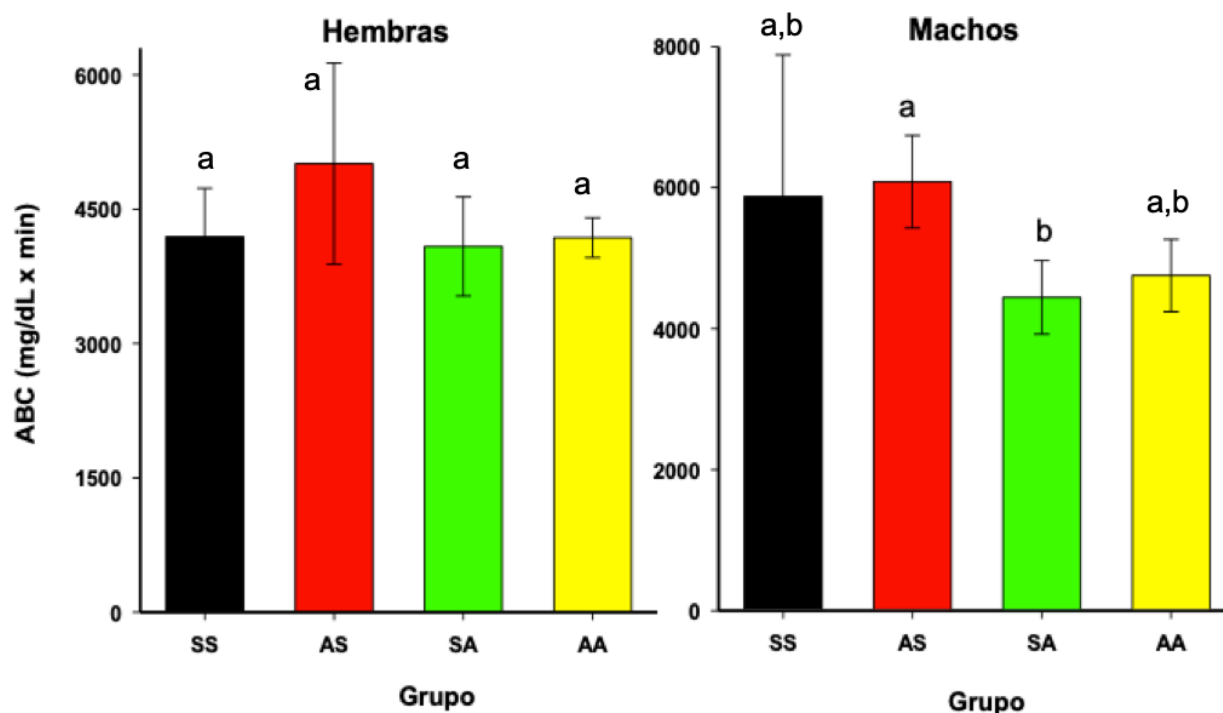
En el caso de los machos, los niveles basales de glucemia estuvieron entre 69.50-76.25 mg/dl, registrándose los máximos valores del minuto 15-30, destacando que, al minuto 15, el grupo SS tuvo un nivel de glucosa mayor que el grupo AA ( $148.37 \pm 29.83$  vs  $112.00 \pm 20.68$ ) mg/dl,  $p < 0.05$ ). Además, al minuto 120, el grupo AA exhibió un nivel de glucosa significativamente más bajo que los grupos AS y SS ( $93.0 \pm 15.44$  vs  $116.0 \pm 12.64$  y  $118.62 \pm 13.09$ ,  $p < 0.05$  en cada caso: Figura 9).



**Figura 9.** Curva de tolerancia oral a glucosa realizada a las 21 semanas, en hembras y machos con exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa. Diferencias significativas indican que: ■SS>SA, ▲SS>AA, ◆SS y AS >AA, SA y SS ( $p < 0.05$ , ANOVA *post hoc* Tukey). SS: Exposición prenatal y postnatal a sucralosa; SA: Exposición prenatal a sucralosa; AS: Exposición postnatal a sucralosa, AA: Grupo control, expuesto únicamente a agua

### 7.2.3 Área bajo la curva (ABC) de insulina a las 22 semanas

Las medias del área bajo la curva (ABC) de insulina para cada grupo y por sexo se muestran en la Figura 10. En las hembras, las ABC fluctuaron entre 4083.0 y 5009.0 mg/dL x min, sin embargo, no hubo diferencias significativas entre grupos ( $p > 0.05$ ): el grupo AS presentó el mayor valor, mientras que el resto de los grupos tuvieron valores similares, aunque ligeramente inferiores. En cuanto a los machos, los valores de ABC se encontraron entre 4443.0 y 6084.0 mg/dL x min, donde únicamente hubo diferencias significativas entre los grupos AS y SA ( $6084.0 \pm 657.0$  vs  $4443.0 \pm 521.0$  mg/dL x min, respectivamente;  $p < 0.05$ ; Figura 10).



**Figura 10:** Área bajo la curva (ABC) de insulina de hembras y machos con exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa. El ABC se realizó a las 22 semanas de vida. Letras diferentes indican diferencias significativas ( $p < 0.05$ , ANOVA *post hoc* Tukey). SS: Exposición prenatal y postnatal a sucralosa; SA: Exposición prenatal a sucralosa; AS: Exposición postnatal a sucralosa, AA: Grupo control, expuesto únicamente a agua.

### 7.2.4 Glucosa sérica en ayuno de ratas Wistar

La Tabla 5, muestra los valores de glucosa sérica de las ratas Wistar (hembras y machos) a las 23 semanas de edad. En las hembras, el grupo SA presentó una media de glucosa significativamente mayor ( $126.26 \pm 19.23$  mg/dL) en comparación con el grupo control AA ( $97.99 \pm 7.73$  mg/dL; ( $p < 0.05$ ). En los machos, los grupos SA y AS mostraron niveles de glucosa significativamente más elevados ( $p < 0.05$  en todos los casos), con medias de  $144.65 \pm 19.90$  y  $140.40 \pm 18.96$  mg/dL respectivamente, en comparación con el grupo AA ( $114.72 \pm 11.68$  mg/dL).

**Tabla 5.** Glucosa sérica en ayuno en hembras y machos con exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa, a las 23 semanas de edad.

Grupo	Glucosa mg/dL	
	Hembras	Machos
SS	108.98 ± 12.14 <sup>ab</sup>	126.9 ± 9.50 <sup>ab</sup>
AS	113.13 ± 9.89 <sup>ab</sup>	140.4 ± 18.96 <sup>a</sup>
SA	126.26 ± 19.23 <sup>a</sup>	144.6 ± 19.90 <sup>a</sup>
AA	97.99 ± 7.73 <sup>b</sup>	114.72 ± 11.6 <sup>b</sup>

Letras diferentes indican diferencias significativas ( $p < 0.05$ , ANOVA *post hoc* Tukey). SS: Exposición prenatal y postnatal a sucralosa; SA: Exposición prenatal a sucralosa; AS: Exposición postnatal a sucralosa, AA: Grupo control, expuesto únicamente a agua.

### 7.3 Presión arterial

Los valores promedio de la presión arterial sistólica, diastólica y media de los sujetos experimentales, así como sus diferencias entre grupos, son mostrados en la Tabla 6.

En hembras, el grupo AS presentó valores significativamente mayores en la presión arterial sistólica, diastólica y media, en comparación con el grupo SA. En machos, las diferencias fueron entre los grupos SS y AS, siendo el primero el que mostró los valores significativamente más altos en todas estas variables.

**Tabla 6.** Presión arterial en hembras y machos con exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa, a las 19-20 semanas de edad.

Grupo	Presión Arterial (mmHg)	
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
<b>Hembras</b>		
SS	144.01 ± 14.25 <sup>ab</sup>	105.35 ± 14.6 <sup>ab</sup>
AS	153.30 ± 9.53 <sup>b</sup>	113.23 ± 10.81 <sup>b</sup>
SA	135.83 ± 8.44 <sup>a</sup>	97.35 ± 9.29 <sup>a</sup>
AA	149.17 ± 10.72 <sup>ab</sup>	107.50 ± 9.90 <sup>ab</sup>
<b>Machos</b>		
SS	157.32 ± 13.10 <sup>b</sup>	118.67 ± 15.19 <sup>b</sup>
AS	136.86 ± 11.26 <sup>a</sup>	98.06 ± 10.21 <sup>a</sup>
SA	147.91 ± 10.95 <sup>ab</sup>	107.28 ± 12.17 <sup>ab</sup>
AA	150.25 ± 9.79 <sup>ab</sup>	110.28 ± 9.04 <sup>ab</sup>

Letras diferentes indican diferencias significativas ( $p < 0.05$ , ANOVA *post hoc* Tukey). PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica. SS: Exposición prenatal y postnatal a sucralosa; SA: Exposición prenatal a sucralosa; AS: Exposición postnatal a sucralosa, AA: Grupo control, expuesto únicamente a agua.

## 7.4 Tejido adiposo abdominal

### 7.4.1 Peso del tejido adiposo mesentérico, gonadal y retroperitoneal

Tanto en machos como en hembras, la acumulación de tejido adiposo abdominal no tuvo diferencias significativas entre los grupos de exposición ( $p > 0.05$ ) en los TA mesentérico y gonadal. La única diferencia fue vista en el TA retroperitoneal y solo entre los machos del grupo AS y SA ( $2.12 \pm 0.77$  vs  $1.42 \pm 0.69$  mg/dl;  $p < 0.05$ ). En la tabla 7 se muestran los valores del peso de cada compartimento del tejido adiposo abdominal (mg/g de peso corporal).

**Tabla 7.** Peso relativo del Tejido Adiposo (TA) mesentérico, gonadal y retroperitoneal de hembras y machos con exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa, a las 23 semanas de edad

Grupo	TA mesentérico (g)	TA gonadal (g)	TA retroperitoneal (g)
Hembras			
SS	$0.48 \pm 0.18$	$1.55 \pm 0.55$	$0.88 \pm 0.14$
AS	$0.60 \pm 0.12$	$1.72 \pm 0.56$	$0.90 \pm 0.22$
SA	$0.62 \pm 0.24$	$2.06 \pm 0.62$	$0.88 \pm 0.14$
AA	$0.62 \pm 0.12$	$1.93 \pm 0.25$	$0.99 \pm 0.30$
Machos			
SS	$0.82 \pm 0.22$	$1.80 \pm 0.47$	$1.43 \pm 0.35$
AS	$1.00 \pm 0.24$	$1.63 \pm 0.41$	$2.12 \pm 0.77^a$
SA	$0.99 \pm 0.39$	$1.96 \pm 0.45$	$1.42 \pm 0.69^b$
AA	$0.92 \pm 0.49$	$1.83 \pm 0.63$	$1.75 \pm 0.75$

Letras diferentes indican diferencias significativas ( $p < 0.05$ , ANOVA *post hoc* Tukey. SS: Exposición prenatal y postnatal a sucralosa; SA: Exposición prenatal a sucralosa; AS: Exposición postnatal a sucralosa, AA: Grupo control, expuesto únicamente al agua.

## 7.5 Triglicéridos y Colesterol séricos

Los valores séricos de triglicéridos y colesterol total, en las ratas Wistar a las 23 semanas, aparecen en la tabla 8. En lo que respecta a los triglicéridos séricos, tanto en las hembras, como en los machos, fueron significativamente más elevados el grupo SS en comparación con el grupo control AA ( $p < 0.05$ ), grupo que para ambos sexos mostró los valores más bajos (Tabla 8). En los machos, además, el grupo AS también presentó valores significativamente más altos de triglicéridos, respecto al AA ( $p < 0.05$ ).

Por otra parte, el colesterol total no presentó diferencias significativas entre los grupos experimentales de ninguno de los dos sexos ( $p < 0.05$  en todos los casos).

**Tabla 8.** Valores de los triglicéridos y colesterol total séricos, de hembras y machos con exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa, a las 23 semanas de edad.

Grupo	Triglicéridos (mg/dL)		Colesterol (mg/dL)	
	Hembras	Machos	Hembras	Machos
SS	121.88±44.6 <sup>a</sup>	132.3±12.6 <sup>ac</sup>	68.3±14.0	64.5±13.0
AS	95.37±31.4 <sup>ab</sup>	114.5±17.67 <sup>c</sup>	65.1±13.7	55.7±10.1
SA	95.80±13.78 <sup>ab</sup>	95.61±26.50 <sup>bc</sup>	67.0±8.51	57.3±8.95
AA	81.82±15.67 <sup>b</sup>	82.37±20.01 <sup>b</sup>	68.3±14.0	59.1±10.7

Letras diferentes indican diferencias significativas ( $p < 0.05$ , ANOVA *post hoc* Tukey. SS: Exposición prenatal y postnatal a sucralosa; SA: Exposición prenatal a sucralosa; AS: Exposición postnatal a sucralosa, AA: Grupo control, expuesto únicamente al agua.

## 8. Discusión

En el presente estudio se evaluó en ratas Wistar de ambos sexos, el efecto de diversos tipos de exposición a sucralosa (combinaciones de exposición prenatal y postnatal) sobre el peso corporal, la homeóstasis de la glucosa, la presión arterial, la acumulación de tejido adiposo abdominal y lípidos séricos. A continuación, se discutirá por separado el resultado de las variables analizadas.

### 8.1 Peso corporal

#### 8.1.1 Peso corporal en el día postnatal 2 de ratas Wistar

En la presente investigación, el análisis de resultados del peso corporal en el DP2 demuestra que la exposición prenatal a sucralosa tiene un impacto negativo en el peso corporal de las crías, puesto que los descendientes de ratas madre expuestas a este edulcorante durante la gestación, mostraron pesos significativamente más bajos respecto a los descendientes de hembras expuestas durante la gestación, solo a agua. Estos resultados difieren a los reportados en estudios similares al presente, pero realizados en ratones en los cuales no se encontraron diferencias significativas en el peso de las crías en los primeros días postnatales (72, 88). Las discrepancias en los hallazgos podrían deberse a factores como el biomodelo, la dosis empleada, y su vía de administración, que en dichos estudios no fue estrictamente controlada como en el presente.

De forma complementaria y consistente a los resultados de este proyecto, otros estudios han reportado un menor peso postnatal temprano tras la exposición gestacional a diferentes edulcorantes no calóricos, como aspartame, sorbitol o acesulfame-K, o combinaciones de estos con sucralosa (54, 89). Aunque estos compuestos difieren del utilizado en esta investigación, los resultados podrían apuntar a un posible efecto común de los edulcorantes no calóricos sobre el desarrollo fetal, especialmente cuando la exposición ocurre durante ventanas críticas del desarrollo uterino.

El menor peso corporal encontrado en las crías expuestas durante la gestación a sucralosa, podría explicarse por diversos mecanismos propuestos en la literatura. La sucralosa, aunque es un compuesto no calórico y parcialmente absorbido (38), ha sido detectado en la circulación materna, cordón umbilical y líquido amniótico en estudios clínicos, lo que sugiere que puede atravesar la placenta y estar presente en entorno fetal (90, 91). Hallazgos similares han sido reportados en estudios preclínicos, donde también se ha sugerido que, la transferencia transplacentaria de sucralosa, así como alteraciones de la microbiota intestinal materna, tras la exposición (54), podrían impactar indirectamente el desarrollo fetal. Esta exposición *in útero* podría interferir con procesos clave del crecimiento fetal y aumentar los riesgos durante la gestación (92).

### **8.1.2 Peso corporal al destete (día postnatal 21) de ratas Wistar**

Los resultados de este trabajo muestran que la exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa influyó en el peso corporal de las crías al destete (DP21), con un efecto diferenciado según el sexo y el periodo de exposición.

Consistentemente tanto con machos como en hembras, los pesos corporales al destete de las crías expuestas a sucralosa prenatalmente (SA), fueron significativamente menores a los pesos de las crías no expuestas. En hembras, las crías expuestas solo durante la lactancia (AS) o de forma combinada a sucralosa (SS) mostraron los pesos más altos. Estos hallazgos sugieren que la exposición a sucralosa durante la lactancia podría estar relacionada con una mayor acumulación de peso corporal, mientras que la exposición exclusivamente prenatal podría inducir un patrón opuesto.

Dado que hasta ahora, no se han reportado estudios experimentales con un diseño de exposición combinada como el utilizado en esta investigación, algunos de los hallazgos son parcialmente comparables con los reportes disponibles en la literatura. Tal es el caso de lo observado por Celume et al., quienes encontraron que los ratones nacidos de madres expuestas a sucralosa durante la gestación y la lactancia, presentaron un mayor aumento de peso corporal posterior al destete, especialmente en los machos (70). Este patrón es consistente con el observado en nuestros grupos SS y AS en ambos sexos.

Por otro lado, el menor peso corporal observado en ambos sexos al destete en las crías de los grupos SA coincide con los resultados de Olivier et al., quienes encontraron que la exposición materna a ENC (sucralosa y acesulfame-K) se relacionaba con una reducción significativa de peso al destete (54).

En contraste, estos resultados difieren de los hallazgos de Azad y colaboradores, quienes observaron un mayor peso corporal en las primeras semanas de vida en crías de ratón expuestas a sucralosa durante la gestación y la lactancia, con efectos más marcados en machos. Para el caso de este estudio,

la exposición prenatal y postnatal a sucralosa (SS) no se asoció con el mayor peso al destete, aunque sí se observó una tendencia al aumento en las hembras del grupo SS, en concordancia parcial con los autores (51). Los resultados de Dai et al. también difieren de los hallazgos de este proyecto, ya que reportaron que las crías expuestas a sucralosa durante la gestación y lactancia presentaron un mayor peso corporal entre las semanas 2 y 4 de vida (al destete), en comparación con el grupo control. Esta discrepancia puede deberse a las diferencias en la dosis utilizadas y la vía de administración de la sucralosa en agua *ad libitum*, que impacta en la variabilidad de la ingesta y el control de la dosis. (72).

En conjunto, los hallazgos del presente proyecto, en cuanto al peso corporal postnatal temprano y peso al destete sugieren que la exposición gestacional aislada a sucralosa podría afectar negativamente el crecimiento temprano, mientras que la exposición postnatal, particularmente durante la lactancia, podría estar asociada a una mayor acumulación de peso en las primeras etapas del desarrollo.

Una posible explicación a estos resultados puede atribuirse a los efectos diferenciados de la sucralosa según el momento de exposición. Como se ha mencionado, durante la gestación, la sucralosa puede atravesar la placenta (54, 90, 91) lo que sugiere que esto podría inducir a alteraciones persistentes a lo largo del crecimiento, compatibles con un proceso de programación metabólica temprana que afecta el crecimiento intrauterino (54). Asimismo, la exposición postnatal a través de la leche materna también es posible, ya que, tanto en estudios en humanos como en modelos animales, se ha detectado sucralosa en la leche materna tras el consumo de bebidas que la contienen. Además, la transmisión de ENC a través de la leche materna ha sido comprobada tanto en humanos como en modelos murinos, mediante la detección de concentraciones en plasma de lactantes y en leche materna tras el consumo materno (54, 24, 88). La exposición a sucralosa durante la lactancia, se ha asociado con posibles alteraciones metabólicas, mediadas por cambios en la microbiota y en la integridad de la barrera intestinal en el neonato posterior al consumo materno de ENC (72, 71).

### ***8.1.3 Peso longitudinal de Ratas Wistar hasta la semana 23 de edad***

El peso corporal de los sujetos experimentales a lo largo del experimento mostró diferencias significativas entre los grupos de exposición y el sexo. En las hembras, las diferencias de peso corporal que existían entre algunos grupos al momento del destete, se fueron diluyendo con el paso de las semanas, por lo que a las 23 de semanas de edad, no se observaron diferencias significativas en el peso, entre los grupos. Sin embargo, interesantemente en machos, la sola exposición a sucralosa gestacional (SA) condicionó a que fueran significativamente más ligeros durante todo el seguimiento

experimental, por el contrario, la exposición postnatal (AS) a sucralosa, condicionó a que los machos de este grupo fueran significativamente más pesados durante la mayor parte del experimento.

Estos resultados sugieren un efecto de la sucralosa sobre el peso corporal únicamente en las crías macho, lo cual es consistente con el estudio de Azad et al., donde la exposición a sucralosa durante la gestación y lactancia afectó el peso corporal de los descendientes macho, sin cambios significativos y sostenidos en las hembras, sugiriendo este posible efecto específico por sexo. El trabajo de Azad et al., y el presente estudio coinciden en que la exposición perinatal a sucralosa tiene efectos programadores sobre el crecimiento en machos (51). Adicionalmente, el estudio de Dai et al. permite contrastar los efectos de la sucralosa en distintos contextos, mostrando que la combinación de sucralosa con una dieta alta en grasa condiciona a una mayor ganancia de peso en roedores. Estos hallazgos refuerzan lo planteado anteriormente: que los efectos de la sucralosa dependen de la ventana de exposición y del entorno nutricional posterior (72).

No se encontraron estudios previos que evalúen de forma segmentada la exposición prenatal y postnatal a sucralosa como en este diseño experimental, lo que limita la comparación directa. Sin embargo, se plantea que la exposición prenatal podría afectar la programación metabólica y el peso corporal desde una edad temprana y mantenerse hasta la adultez, mientras que la exposición postnatal, vía lactancia, podría modificar la microbiota intestinal y favorecer una mayor acumulación de peso en etapas posteriores (71, 40). Por ejemplo, Zheng et al. demostraron que la sucralosa puede dañar la estructura intestinal y alterar la microbiota, aumentando bacterias asociadas con inflamación. Estos efectos podrían influir en la absorción de nutrientes y explicar el peso corporal menor sostenido en los machos con exposición prenatal (SA), mientras que la exposición postnatal (AS) favorecería un aumento de peso (73).

En este sentido, el meta-análisis de Morahan et al. reportó que la exposición a ENC durante gestación y lactancia en roedores reduce el peso corporal en la adultez, coincidiendo que sus efectos son persistentes y sensibles al periodo de exposición. También identificaron alteraciones en composición corporal y control glucémico, lo que sugiere una programación metabólica que podría tener repercusiones sostenidas en etapas posteriores de la vida. Estos hallazgos refuerzan que los ENC no son metabólicamente inertes y que su impacto depende del sexo, la dosis y la ventana de exposición (74).

## 8.2 Homeostasis de glucosa

### 8.2.1 Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa (CTOG) al destete (DP21)

En la CTOG realizada al destete, en el día postnatal 21, se observaron diferencias significativas en la respuesta glucémica dependiendo del tiempo posprandial y del sexo de las crías. En hembras, el grupo con exposición postnatal a sucralosa (AS) presentó una glucosa basal significativamente más elevada que las hembras expuestas solo prenatalmente a sucralosa (SA), así como el pico de glucosa más alto a los 15 minutos. En machos, solo se detectó una diferencia significativa al inicio de la prueba, donde el grupo control (AA) mostró el valor de glucosa basal significativamente más bajo respecto a los grupos expuestos a sucralosa durante la gestación y lactancia. Estos resultados sugieren que la exposición a sucralosa a través de la madre, especialmente durante la lactancia, puede afectar la respuesta temprana a la glucosa en las hembras, mientras que el efecto en los machos es menos marcado en esta etapa de desarrollo.

Cabe destacar que no se encontraron estudios previos que hayan evaluado el efecto de la sucralosa mediante una CTOG al destete, ni que consideren la exposición a sucralosa durante la lactancia o de forma combinada con la exposición prenatal (gestación). En el estudio de Azad et al., las crías fueron expuestas a sucralosa a través de la madre durante la gestación y la lactancia, pero la CTOG se realizó hasta la semana 11 de vida. En ese punto, los machos mostraron una tendencia a una mayor respuesta glucémica, lo cual coincide parcialmente con los hallazgos de este estudio, en los que se observó una mayor glucemia basal en machos expuestos a sucralosa. Estos resultados refuerzan la hipótesis de que la exposición materna a sucralosa puede alterar la homeostasis de la glucosa en la descendencia, con efectos diferenciales según el sexo y el momento de exposición (51).

Si bien Olivier et al. no realizaron curvas de tolerancia a la glucosa, reportaron una reducción significativa en los niveles de glucosa en ayuno en crías de ratón expuestas prenatal y postnatalmente a sucralosa y acesulfame-K, lo cual sugiere que la exposición temprana a edulcorantes no calóricos puede alterar la homeostasis de la glucosa. Es en este estudio, donde se evidenció la presencia de sucralosa en la leche materna, lo que sustenta la viabilidad de exposición a través de esta vía (54).

Aunque en el presente proyecto no se evaluaron cambios en la microbiota intestinal ni marcadores inflamatorios, investigaciones previas han documentado que la sucralosa puede inducir disbiosis intestinal y afectar la función de la barrera intestinal en neonatos, lo que podría contribuir a disrupciones en el metabolismo de la glucosa en edades tempranas (72, 71).

### ***8.2.2 Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa (CTOG) final (21 semanas de edad)***

La CTOG realizada a las 21 semanas mostró diferencias significativas en la glucemia entre los grupos expuestos a sucralosa, según el sexo y el tiempo de la prueba. Las mayores diferencias fueron encontradas principalmente en los machos, donde los grupos con exposición a sucralosa, tuvieron mayores niveles de glucosa sanguínea en comparación con el grupo no expuesto. Estos hallazgos coinciden con lo reportado por Azad et al., quienes, tras exponer a crías de ratón a sucralosa durante la gestación y lactancia, observaron solo una tendencia a mayor respuesta de glucosa en machos y sin cambios en hembras en la CTOG realizada a las 11 semanas. Asimismo, existe coincidencia de resultados con los reportados por Laforest-Lapointe (50) Wang et al., (75) y Luo et al., (76) donde la exposición postnatal a sucralosa, también se asoció con un incremento temprano en la glucemia en machos y una alteración en la homeostasis glucémica (75). Aunque en estos estudios no hubo exposición materna y aunque en el estudio de Luo (76) solo evaluaron machos, sus resultados coinciden con lo observado aquí: que el consumo sostenido de sucralosa altera la regulación glucémica, principalmente en machos.

Por otro lado, es de relevancia mencionar el estudio de Suez et al., quienes demostraron que ratones colonizados con microbiota de humanos expuestos a sucralosa desarrollaron intolerancia a la glucosa, evidenciada por mayores niveles de glucosa a los minutos 30 y 60 en la curva de tolerancia realizada 12 días después del trasplante fecal. Aunque el modelo experimental difiere, sus hallazgos refuerzan la idea de que la sucralosa puede inducir alteraciones persistentes en la homeostasis de la glucosa, sugiriendo que estas pueden ser mediadas por cambios en la microbiota intestinal (40).

En síntesis, los resultados del análisis de la CTOG al destete y a las 21 semanas de edad, sugieren que el consumo de sucralosa puede afectar la homeostasis de glucosa a largo plazo. Estos efectos podrían estar mediados por mecanismos previamente descritos, incluyendo inflamación sistémica, disbiosis intestinal y resistencia a la insulina. Dichos procesos inflamatorios y metabólicos podrían estar implicados en las alteraciones glucémicas observadas en este estudio (77). De esta forma, estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la exposición crónica a sucralosa, tanto prenatal como postnatal, puede contribuir a una disfunción metabólica persistente.

### ***8.2.3 Área Bajo la Curva de Insulina***

En el presente estudio, se evaluó el área bajo la curva (ABC) de insulina a las 22 semanas como indicador de sensibilidad a la insulina. En los machos, el grupo expuesto postnatalmente (AS), mostró el valor más alto frente al grupo expuesto durante la gestación (SAM). En las hembras no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos; sin embargo, el grupo con

exposición postnatal (AS) tendió a presentar el mayor ABC, indicando una posible alteración menor de la respuesta insulínica.

En concordancia con nuestros hallazgos, Azad et al. reportaron una mayor ABC en machos expuestos a sucralosa durante gestación y lactancia, sin cambios significativos en hembras. En el presente estudio, también se observó un efecto dependiente del sexo: en machos, la exposición postnatal (AS) tuvo un ABC más elevada, lo que apoya la idea de que la exposición materna particularmente durante la lactancia, puede alterar la respuesta insulínica de la descendencia masculina (51).

De forma opuesta a lo encontrado en hembras, Yang et al. encontraron que la exposición crónica a sucralosa aumentó significativamente el ABC de insulina en ratas hembra adultas (78). Si bien su modelo no incluyó exposición materna y se limitó a hembras, ambos estudios coinciden en que el consumo de sucralosa puede deteriorar la sensibilidad a la insulina y alterar la homeostasis glucémica (78).

Por otro lado, Wang et al., quienes evaluaron únicamente ratas macho con exposición crónica a sucralosa, no encontraron diferencias significativas en el ABC de insulina respecto al control. Estas discrepancias podrían atribuirse a diferencias metodológicas, como la dosis, la duración del estudio o la vía de administración, que no fue controlada de forma precisa (75). En el estudio de Tsai et al. Se evaluó la combinación de sucralosa con una dieta alta en grasa, observando un aumento significativo del ABC de insulina. En el presente estudio, sin el componente de dieta hipercalórica, también se observaron alteraciones en el ABC, particularmente en los machos con exposición postnatal a sucralosa (AS). Tanto las diferencias de este estudio como las de Tsai et al, sugieren que la exposición a sucralosa por sí sola puede afectar la regulación de la insulina, y que sus efectos podrían potenciarse en un entorno nutricional obesogénico (79).

En esta misma línea, el metaanálisis de Morahan et al. planteó que la exposición prenatal y perinatal a ENC puede alterar la programación metabólica, afectando la secreción y sensibilidad a la insulina de forma dependiente del sexo y del momento de exposición. En concordancia con esto, los resultados de este proyecto muestran que los machos del grupo con exposición prenatal (SAM) presentaron un ABC mayor, lo que podría reflejar una alteración programada en la respuesta insulínica desde etapas tempranas del desarrollo. Estos resultados refuerzan la hipótesis de que la exposición a sucralosa en periodos críticos puede tener consecuencias metabólicas duraderas y específicas por sexo (74).

#### ***8.2.4 Glucosa sérica***

En el presente estudio, únicamente la exposición prenatal y postnatal a sucralosa condicionó a que todas las ratas (machos y hembras) del grupo SS presentaran niveles significativamente más altos de

glucosa sérica en ayuno al final del experimento (semana 23), en comparación con sus respectivos controles. Estos hallazgos confirman que el consumo crónico de sucralosa favorece un incremento en la glicemia y sugieren una alteración en la homeostasis glucémica inducida por la exposición a sucralosa durante etapas críticas del desarrollo.

Estos resultados coinciden con estudios como los de Luo et al., (76), Mendoza et al., (80) y Al-Hazzaa et al (81) quienes reportan niveles en la glicemia en ayuno significativamente más altos, comparados con sus controles, en roedores macho expuestos postnatal a sucralosa. Sin embargo, a diferencia del diseño de los estudios anteriores, el del presente proyecto incluyó exposición desde etapas tempranas como la gestación y la lactancia. Además, al incluir ambos sexos, se aporta evidencia adicional, de que estos efectos pueden manifestarse tanto en hembras como en machos, lo cual es importante para considerar al sexo como modulador de la respuesta metabólica a la sucralosa.

En conjunto, estos resultados podrían explicarse por mecanismos de programación metabólica inducidos por la exposición a sucralosa en etapas críticas del desarrollo como la gestación y la lactancia. Diversos estudios han sugerido que la sucralosa puede inducir alteraciones en la expresión de genes relacionados con la captación de glucosa (40, 81), promover inflamación de bajo grado (77) y modificar la microbiota intestinal (54, 71, 40), factores que pueden contribuir a la resistencia a la insulina y a una regulación alterada de la glucemia. Aunque el proyecto presente no evaluó directamente estos mecanismos, la consistencia de los hallazgos en diferentes modelos sugiere que la exposición temprana y crónica a sucralosa puede desencadenar cambios metabólicos duraderos, particularmente cuando ocurre durante periodos sensibles como la gestación y la lactancia.

### **8.3 Presión arterial**

En este estudio, aunque se observaron diferencias significativas en la presión arterial entre los grupos expuestos a sucralosa, tanto en hembras como en machos, ninguno de ellos tuvo diferencias significativas con el grupo no expuesto. Estos resultados sugieren que la exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa, no tiene efectos significativos sobre la presión arterial.

Son escasos los estudios en modelos animales que hayan evaluado directamente el impacto de la sucralosa sobre la presión arterial. Sin embargo, algunos trabajos han propuesto que los edulcorantes no calóricos podrían influir sobre la función vascular a través de mecanismos indirectos, como la disbiosis intestinal, inflamación sistémica de bajo grado, alteraciones en la microbiota, producción de óxido nítrico o disfunción endotelial (54, 72, 71, 40). Además, estudios en humanos han reportado asociaciones entre el consumo de edulcorantes artificiales y un mayor riesgo de hipertensión, aunque los resultados siguen siendo controvertidos (58, 57).

#### **8.4 Acumulación de tejido adiposo abdominal**

En el presente estudio, no se observaron diferencias significativas en el peso relativo del tejido adiposo abdominal en hembras; mientras que, en machos, se encontró una diferencia significativa únicamente en el tejido retroperitoneal, donde el grupo AS (exposición postnatal a sucralosa) presentó mayor peso respecto al grupo SA (exposición prenatal a sucralosa). Este hallazgo sugiere que la exposición postnatal a sucralosa podría tener un mayor impacto sobre la acumulación de grasa visceral en machos, en comparación con la exposición gestacional aislada.

La acumulación de grasa retroperitoneal, un tipo de tejido adiposo visceral, se ha asociado con alteraciones en la sensibilidad a la insulina y mayor riesgo de disfunción metabólica (93). En este contexto, la exposición postnatal a sucralosa podría estar contribuyendo a la programación de una mayor adiposidad a través de mecanismos mediados por la alteración en la señalización de insulina o por modificaciones en la secreción de incretinas.

Se ha documentado que la sucralosa puede activar los receptores gustativos intestinales 1 y 3 (T1R2/T1R3), lo que estimula la liberación de incretinas como GLP-1 (*Gastric inhibitory polypeptide*: péptido insulínico dependiente de glucosa) e influye en la absorción de nutrientes y el metabolismo de lípidos y carbohidratos (94). Estos efectos podrían tener un impacto diferencial dependiendo de la etapa de exposición y del sexo del individuo.

La ausencia de diferencias en hembras podría explicarse por la influencia de hormonas sexuales como los estrógenos, que confieren cierta protección frente a la acumulación de grasa visceral y favorecen un perfil de adiposidad más subcutáneo (95). Esto refuerza lo que ya se ha planteado previamente en este trabajo, que el sexo es un factor modulador clave en la programación metabólica inducida por sucralosa (74).

#### **8.5 Colesterol y triglicéridos séricos**

En esta investigación, no se observaron diferencias significativas entre los grupos experimentales en el parámetro de colesterol total, pero sí se observaron niveles significativamente más altos de triglicéridos séricos los individuos (machos y hembras) con exposición a sucralosa prenatal y postnatal y en los machos con exposición postnatal a sucralosa, en comparación con sus respectivos controles. Estos resultados indican que el consumo de sucralosa no tiene efecto sobre la colesterolemia pero sí conduce a una hipertrigliceridemia en roedores.

De forma concordante, diversos estudios realizados en roedores, reportan que el consumo de sucralosa, no tiene efectos significativos sobre el parámetro de colesterol total pero sí en los triglicéridos séricos (80, 83). Mendoza et al. reportaron que, en la etapa final de su experimento (288

días), las ratas macho que consumieron sucralosa también mostraron un aumento significativo en los niveles de triglicéridos en comparación con el grupo control (80). También en concordancia, López-Rodríguez et al. reporta hipertrigliceridemia tanto en ratas macho como en hembras, después 16 semanas de exposición a sucralosa (83). Asimismo, Khamise et al. observaron aumento significativo en los niveles de triglicéridos en ratas macho tras una exposición a sucralosa de 12 semanas. Aunque en estos estudios la exposición fue exclusivamente postnatal, es sugerido que este incremento podría deberse a mecanismos como la estimulación de la lipogénesis hepática o la alteración en la homeostasis energética (47).

En contraste, Luo et al. evaluaron el perfil lipídico en ratas macho tras 15 semanas de consumo de sucralosa y no reportaron diferencias significativas en los niveles de triglicéridos, entre el grupo sucralosa y el grupo control. Sin embargo, sí observaron una disminución significativa del colesterol HDL en el grupo expuesto a sucralosa, lo cual sugiere un efecto adverso sobre el metabolismo lipídico, aunque no necesariamente reflejado en los niveles de triglicéridos (76).

La elevación de triglicéridos observada en el presente trabajo, podría explicarse por varios mecanismos. Por un lado, la sucralosa ha sido implicada en la alteración de la expresión de genes relacionados con la lipogénesis hepática, así como en la modulación de receptores gustativos en el intestino que pueden influir en la secreción de hormonas involucradas en el metabolismo de lípidos y carbohidratos (96, 94). Además, se ha sugerido que la sucralosa puede inducir disbiosis intestinal, lo que promueve un estado inflamatorio crónico de bajo grado que podría contribuir a la dislipidemia (40, 72, 71). Finalmente, la exposición a sucralosa durante etapas críticas del desarrollo podría programar alteraciones en la regulación del metabolismo lipídico, con efectos que persisten hasta la edad adulta.

## 9. Conclusiones

La exposición prenatal, postnatal y sus combinaciones a sucralosa produjo alteraciones significativas e incluso permanentes en diversos parámetros metabólicos y fisiológicos en ratas Wistar, con efectos dependientes del sexo y del tipo de exposición.

Exclusivamente en ratas macho: la exposición prenatal a sucralosa redujo de manera permanente el peso corporal de los sujetos experimentales desde el nacimiento y durante toda su vida, asociándose con un menor peso corporal.

De igual manera, de manera específica en los machos, la exposición postnatal a sucralosa se asoció con una mayor ganancia de peso corporal y condujo a alteraciones en la tolerancia a la glucosa, un aumento en el área bajo la curva de insulina y una mayor acumulación de tejido adiposo retroperitoneal.

Independientemente del sexo, la exposición postnatal a sucralosa, conduce a mayores niveles de glucosa y triglicéridos séricos en ayuno, en comparación con la no exposición.

Ningún tipo de exposición a sucralosa tuvo efectos significativos en el colesterol sérico y tampoco en la presión arterial de los animales.

En conjunto, estos resultados evidencian que la sucralosa no es metabólicamente inocua y que la exposición durante la etapa prenatal, postnatal o sus combinaciones puede inducir efectos programadores que impactan de forma permanente en el peso corporal y metabolismo de la glucosa y lípidos (homeóstasis de la glucosa y triglicéridos séricos). Además, se destaca la importancia de considerar el sexo y el tipo de exposición como factores determinantes en la respuesta fisiológica a este edulcorante no calórico.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673-89. doi:10.1007/s40273-014-0243-x.
2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-98. doi:10.1038/s41574-019-0176-8.
3. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, Atkins VJ, Baker PI, Bogard JR, et al. The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. *Lancet*. 2019;393(10173):791-846. doi:10.1016/S0140-6736(18)32822-8.
4. Araújo TP, de Moraes MM, Magalhães V, Afonso C, Santos C, Rodrigues SSP. Ultra-Processed Food Availability and Noncommunicable Diseases: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14):7382. doi:10.3390/ijerph18147382.
5. Shim JS. Ultra-Processed Food Consumption and Obesity: A Narrative Review of Their Association and Potential Mechanisms. *J Obes Metab Syndr*. 2025 Jan 30;34(1):27-40. doi:10.7570/jomes24045.
6. Mescoloto SB, Pongiluppi G, Domene SMÁ. Ultra-processed food consumption and children and adolescents' health. *J Pediatr (Rio J)*. 2024 Mar-Apr;100 Suppl 1.
7. Shamah-Levy T, Barrientos-Gutiérrez T, Romero-Martínez M, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero MA, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2024: Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2025.
8. Pomahacova R, Paterova P, Nykodymova E, et al. Overweight and obesity in children and adolescents with endocrine disorders. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2023;167(4):328-334. doi:10.5507/bp.2023.036.
9. World Health Organization. One in eight people are now living with obesity. *WHO News*. 2024 Mar 1. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/01-03-2024-one-in-eight-people-are-now-living-with-obesity>
10. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-298. doi:10.1038/s41574-019-0176-8.
11. Zhang X, Zhu J, Kim JH, Sumerlin TS, Feng Q, Yu J. Metabolic health and adiposity transitions and risks of type 2 diabetes and cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15:60. doi:10.1186/s13098-023-01025-w
12. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadísticas de Defunciones Registradas (EDR) 2023. México: INEGI; 2024. Disponible en:

[https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2024/EDR/EDR2023\\_Dtivas.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2024/EDR/EDR2023_Dtivas.pdf)

13. **Morenga LA, Mallard S, Mann J.** Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ*. 2013;346:e7492. doi:10.1136/bmj.e7492. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/346/bmj.e7492>
14. **Sievenpiper JL.** Effects of sugars on cardiometabolic risk: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020;23(4):235-244. doi:10.1097/MCO.0000000000000640. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32461185>
15. Rosinger A, Herrick K, Gahche J, Park S. Consumo de bebidas endulzadas con azúcar entre adultos de EE. UU., 2011–2014. *NCHS Data Brief*. 2017;(270):1–8.
16. Malik VS, Hu FB. Bebidas endulzadas con azúcar y riesgo de obesidad y diabetes tipo 2: evidencia epidemiológica. *Physiol Behav*. 2010;100(1):47–54.
17. Nguyen M, Jarvis SE, Tinajero MG, Yu J, Chiavaroli L, Mejia SB, Khan TA, Tobias DK, Willett WC, Hu FB, Hanley AJ, Birken CS, Sievenpiper JL, Malik VS. Sugar-sweetened beverage consumption and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2023 Jan;117(1):160-174.
18. Barquera S, Hernandez-Barrera L, Tolentino ML, Espinosa J, Ng SW, Rivera JA, Popkin BM. Energy intake from beverages is increasing among Mexican adolescents and adults. *J Nutr*. 2008 Dec;138(12):2454-61. doi:10.3945/jn.108.092163.
19. Barquera S, Campirano F, Bonvecchio A, Hernández-Barrera L, Rivera JA, Popkin BM. Caloric beverage consumption patterns in Mexican children. *Nutr J*. 2010;9:47. doi:10.1186/1475-2891-9-47.
20. World Health Organization. Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva: WHO; 2015.
21. U.S. Department of Agriculture, U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020–2025. 9<sup>th</sup> ed. Washington, DC: USDA; 2020. Disponible en: <https://www.dietaryguidelines.gov>
22. Secretaría de Salud. *Los mexicanos dejaron de tomar 4.2 litros de bebidas azucaradas al año*. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 12 ene 2016 [citado 2025 ago 1]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/los-mexicanos-dejaron-de-tomar-4-2-litros-de-bebidas-azucaradas-al-ano-18536>

23. Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). *Respuesta técnica del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) sobre el impacto del etiquetado frontal de advertencia relativo a la nota publicada en la revista Forbes el 8 de junio de 2021* [Internet]. Cuernavaca, México: INSP; 14 jun 2021 [citado 2025 ago 1]. Disponible en: [https://www.insp.mx/resources/images/stories/Centros/cinys/EstudiosEtiquetado/210614\\_respuesta\\_tecnica\\_2.pdf](https://www.insp.mx/resources/images/stories/Centros/cinys/EstudiosEtiquetado/210614_respuesta_tecnica_2.pdf)
24. Rother KI, Sylvetsky AC, Walter PJ, Garraffo HM, Fields DA. Pharmacokinetics of sucralose and acesulfame-potassium in breast milk following ingestion of diet soda. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):466–70.
25. López Velázquez MG, Camacho Calderón N, Olalde Mendoza L, Campos Ramírez CA, Villagrán Herrera ME. Edulcorantes no calóricos: ¿son recomendables? *Rev Digit Univ.* 2022 Jul–Aug;23(4). <http://doi.org/10.22201/cuaieed.16076079e.2022.23.4.7>
26. Samaniego ML, Partearroyo T. Low and no calorie sweeteners, diet and health: an updated overview. *Nutr Hosp.* 2021;37(Spec No2):24–7.
27. Carocho M, Morales P, Ferreira IC. Sweeteners as food additives in the XXI century: a review of what is known, and what is to come. *Food Chem Toxicol.* 2017;107:302–17.
28. Nabors LO, editor. *Alternative Sweeteners*. 4<sup>th</sup> ed. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2012.
29. Mérillon J-M, Ramawat KG, editors. *Sweeteners: Pharmacology, Biotechnology, and Applications*. Cham: Springer International Publishing AG; 2018. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-27027-2>
30. Choi Y, Wong RR, Cha YK, Park TH, Kim Y, Chung SJ. Sweet–bitter taste interactions in binary mixtures of sweeteners: relationship between taste receptor activities and sensory perception. *Food Chem.* 2024;459:140343.
31. U.S. Food and Drug Administration. Qué tan dulce es: todo sobre los edulcorantes [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2024 Nov 20 [cited 2024 Mar 20]. Disponible en: <https://www.fda.gov/consumers/articulos-para-el-consumidor-en-espanol/que-tan-dulce-es-todo-sobre-los-edulcorantes>
32. FAO/WHO. Sucralose (INS 955) [Internet]. Rome/Geneva: FAO/WHO; 1990 [cited 2024 Jun 14]. Disponible en: <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/Home/Chemical/2340>
33. Russell C, Baker P, Grimes C, Lindberg R, Lawrence MA. Tendencias mundiales en el uso de azúcares añadidos y edulcorantes no nutritivos en el suministro de alimentos envasados:

- factores impulsores e implicaciones para la salud pública. *Public Health Nutr.* 2022 Jul 28;26(5):952–64. doi: 10.1017/S1368980022001598.
34. López Ordoñez V. Evaluación del contenido de calorías, nutrientes críticos (azúcar y sodio) y edulcorantes reportado en etiquetas de bebidas preenvasadas en la pre y post implementación de la primera fase de la modificación a la NOM-051-SCFI/SSA1-2010 [tesis]. Pachuca: ICSa-BD-UAEH; 2023 May 25.
  35. Fernández AS, Chávez LRG, Bautista NV, Cortés HVS, Morales MM, Pereira W, et al. Impacto de la sustitución del azúcar de caña por edulcorantes de alta intensidad en México. Chapingo: Universidad Autónoma Chapingo; 2017.
  36. AlDeeb OA, Mahgoub H, Foda NH. Sucralose. *Profiles Drug Subst Excipient Relat Methodol.* 2013;38:423–62.
  37. Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Rev.* 2016;74(11):670–89.
  38. Bornemann V, Werness SC, Buslinger L, Schiffman SS. Intestinal metabolism and bioaccumulation of sucralose in adipose tissue in the rat. *J Toxicol Environ Health A.* 2018;81(18):913–23.
  39. Escobar Gil T, Laverde Gil J. Artificially sweetened beverages beyond the metabolic risks: a systematic review of the literature. *Cureus.* 2023 Jan 1;15(1):e33231. doi: 10.7759/cureus.33231.
  40. Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, Mor U, Dori-Bachash M, Federici S, et al. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell.* 2022;185(18):3307–28.
  41. Pepino MY, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2530–5.
  42. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Gómez Díaz RA, Vilchis Valentín D, Almeda-Valdes P. Effects of the non-nutritive sweeteners on glucose metabolism and appetite regulating hormones: systematic review of observational prospective studies and clinical trials. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161264.
  43. Lertrit A, Srimachai S, Saetung S, Chanprasertyothin S, Chailurkit LO, Areevut C, et al. Effects of sucralose on insulin and glucagon-like peptide-1 secretion in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition.* 2018;55:125–30.

44. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014;514(7521):181–6.
45. Wu HT, Lin CH, Pai HL, Chen YC, Cheng KP, Kuo HY, et al. Sucralose, a non-nutritive artificial sweetener exacerbates high fat diet-induced hepatic steatosis through taste receptor type 1 member 3. *Front Nutr*. 2022;9:823723. doi: 10.3389/fnut.2022.823723.
46. Sánchez-Tapia M, Martínez-Medina J, Tovar AR, Torres N. Natural and artificial sweeteners and high fat diet modify differential taste receptors, insulin, and TLR4-mediated inflammatory pathways in adipose tissues of rats. *Nutrients*. 2019;11(4):880.
47. Khamise NA, Tayel DI, Helmy MW, Aborhyem SM. Effect of aspartame and sucralose artificial sweeteners on weight and lipid profile of male albino rats. *JHIPH*. 2020;50(2):87–100.
48. Mendoza-Pérez S, Reyes-Díaz CA, Pérez-Rico JM, García-Gómez RS, Ordaz-Nava G, Gracia-Mora MI, et al. Efecto del consumo crónico de edulcorantes naturales y artificiales en la ganancia de masa corporal en ratas macho. *Investig Desarro Cienc Tecnol Alim*. 2019;4:484–97.
49. Halldorsson TI, Strøm M, Petersen SB, Olsen SF. Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(3):626–33.
50. Laforest-Lapointe I, Becker AB, Mandhane PJ, Turvey SE, Moraes TJ, Sears MR, et al. Maternal consumption of artificially sweetened beverages during pregnancy is associated with infant gut microbiota and metabolic modifications and increased infant body mass index. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1857513.
51. Azad MB, Archibald A, Tomczyk MM, Head A, Cheung KG, de Souza RJ, et al. Nonnutritive sweetener consumption during pregnancy, adiposity, and adipocyte differentiation in offspring: evidence from humans, mice, and cells. *Int J Obes*. 2020;44(10):2137–48.
52. Sylvestsky AC, Gardner AL, Bauman V, Blau JE, Garraffo HM, Walter PJ, Rother KI. Nonnutritive sweeteners in breast milk. *J Toxicol Environ Health A*. 2015;78(16):1029–32.
53. Rother KI, Sylvestsky AC, Schiffman SS. Non-nutritive sweeteners in breast milk: perspective on potential implications of recent findings. *Arch Toxicol*. 2015;89(11):2169–71.
54. Olivier-Van Stichelen S, Rother KI, Hanover JA. Maternal exposure to non-nutritive sweeteners impacts progeny's metabolism and microbiome. *Front Microbiol*. 2019;10:1360. doi: 10.3389/fmicb.2019.01360.

55. López-Espinoza A, Martínez Moreno AG, Zepeda Salvador AP, Aguilera Cervantes VG, López-Uriarte P, Valdés Miramontes E, et al. Efecto de la exposición temprana a la sucralosa sobre el consumo de líquidos en ratas. *Rev Mex Trastor Aliment*. 2013;4(2):116–23.
56. Zhu Y, Olsen SF, Mendola P, Halldorsson TI, Rawal S, Hinkle SN, et al. Maternal consumption of artificially sweetened beverages during pregnancy, and offspring growth through 7 years of age: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol*. 2017;46(5):1499–508.
57. Talwar A. Effects of food additives and sugar substitutes on the biogenesis of high-density lipoproteins [master's thesis]. Boston (MA): Boston University; 2020.
58. Farid, A., Hesham, M., El-Dewak, M., & Amin, A. (2020). The hidden hazardous effects of stevia and sucralose consumption in male and female albino mice in comparison to sucrose. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(10), 1290-1300.
59. Barker DJP. *Fetal origins of coronary heart disease*. *Br Med J*. 1995 Feb 18;310(6977):411–2. doi:10.1136/bmj.310.6977.411
60. Hanson MA, Gluckman PD. *Developmental origins of health and disease – global public health implications*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015 Jan;29(1):24–31. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.06.007
61. Singh SA, Singh S, Begum RF, Vijayan S, Vellapandian C. Unveiling the profound influence of sucralose on metabolism and its role in shaping obesity trends. *Front Nutr*. 2024;11:1387646. doi:10.3389/fnut.2024.1387646.
62. Mohammed DM, Abdelgawad MA, Ghoneim MM, Alhossan A, Al-Serwi RH, Farouk A. Impact of some natural and artificial sweeteners consumption on different hormonal levels and inflammatory cytokines in male rats: in vivo and in silico studies. *ACS Omega*. 2024;9(28):30364-30380.
63. Posta E, Fekete I, Gyarmati E, Stündl L, Zold E, Barta Z. The effects of artificial sweeteners on intestinal nutrient-sensing receptors: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Life (Basel)*. 2023;14(1):10. doi:10.3390/life14010010. PMID: PMC10817473.
64. NHGRI (National Human Genome Research Institute). Modelo animal [Internet]. *Genetics Glossary*; updated Jun 26, 2025 [cited 2024 Feb 15]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Modelo-animal>
65. Jacob C. Modelos biológicos en investigación biomédica: características e implicaciones [Internet]. *ResearchGate*; 2010 [cited 2025 Jun 26]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/373096610\\_Modelos\\_Biologicos\\_en\\_investigacion\\_biomedica\\_caracteristicas\\_e\\_implicaciones](https://www.researchgate.net/publication/373096610_Modelos_Biologicos_en_investigacion_biomedica_caracteristicas_e_implicaciones)

66. Nature Reviews Endocrinology. Laboratory animals as surrogate models of human obesity. Nat Rev Endocrinol. 2010;6(12):712-722. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/aps2011203>
67. Teden I, Becker L, Sharry S, Chen J, O'Sullivan O, Shanahan F, et al. Characterization and Comparison of the Divergent Metabolic Responses Induced by Different Obesogenic Diets in Rats. Front Physiol. 2021;13:904366. doi:10.3389/fphys.2022.904366. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2022.904366/full>
68. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. FASEB J. 2008;22(3):659-61.
69. Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and humans. J Basic Clin Pharm. 2016;7:27-31.
70. Celume FC, Pérez-Bravo F, Gotteland M. Sucralose and stevia consumption leads to intergenerational alterations in body weight and intestinal expression of histone deacetylase 3. Nutrition. 2024;125:112465.
71. Dai X, Wang C, Guo Z, Li Y, Liu T, Jin G, et al. Maternal sucralose exposure induces Paneth cell defects and exacerbates gut dysbiosis of progeny mice. Food Funct. 2021;12(24):12634-46  
Dai X, Guo Z, Chen D, Li L, Song X, Liu T, et al. Maternal sucralose intake alters gut microbiota of offspring and exacerbates hepatic steatosis in adulthood. Gut Microbes. 2020;11(4):1043-63.
72. Dai X, Guo Z, Chen D, Li L, Song X, Liu T, et al. Maternal sucralose intake alters gut microbiota of offspring and exacerbates hepatic steatosis in adulthood. Gut Microbes. 2020;11(4):1043-63.
73. Zheng Z, Xiao Y, Ma L, Lyu W, Peng H, Wang X, et al. Low dose of sucralose alter gut microbiome in mice. Front Nutr. 2022;9:848392.
74. Morahan HL, Leenaars CHC, Boakes RA, Rooney KB. Metabolic and behavioural effects of prenatal exposure to non-nutritive sweeteners: a systematic review and meta-analysis of rodent models. Physiol Behav. 2020;213:112696.
75. Wang X, Guo L, Zheng L, Zhao W, Li L. Natural sweetener glycyrrhetic acid monoglucuronide improves glucose homeostasis in healthy mice. J Agric Food Chem. 2024;72(7):3483-3494.

76. Luo J, Lu D, Zhang R, Long B, Chen L, Wang W, Tian X. What exactly happens to rats that drink different types of sweetness water over a long time: A comparison with sucrose, artificial sweeteners and natural sweeteners. *J Funct Foods*. 2025;127:106715.
77. Aguayo-Guerrero JA, Méndez-García LA, Solleiro-Villavicencio H, Viurcos-Sanabria R, Escobedo G. Sucralose: From sweet success to metabolic controversies—Unraveling the global health implications of a pervasive non-caloric artificial sweetener. *Life*. 2024;14(3):323.
78. Yang L, Wang S, Jin J, Wang J, Chen W, Xue Y, et al. Sucralose triggers insulin resistance leading to follicular dysplasia in mice. *Reprod Toxicol*. 2024;128:108644.
79. Tsai MJ, Li CH, Wu HT, Kuo HY, Wang CT, Pai HL, et al. Long-term consumption of sucralose induces hepatic insulin resistance through an extracellular signal-regulated kinase-dependent pathway. *Nutrients*. 2023;15(12):2814.
80. Mendoza-Pérez S, Guzmán-Gómez MB, García-Gómez RS, Ordaz-Nava G, Gracia-Mora MI, Macías-Rosales L, et al. Effects on weaned male Wistar rats after 104, 197, and 288 days of chronic consumption of nutritive and non-nutritive additives in water. *J Food Sci Technol*. 2021;58:2349–59.
81. Al-Hazzaa NAMF, Ahmed AR. Relationship between artificial sweeteners intake with diabetes in experimental rats. *Med Clin Sci*. 2024;6(3).
82. Shi Q, Xu L, Cai L, Deng S, Qi X. Sucralose regulates postprandial blood glucose in mice through intestinal sweet taste receptors Tas1r2/Tas1r3. *J Sci Food Agric*. 2024;104(4):2233-2244.
83. López-Rodríguez G, Galván M, Galván-Valencia O, Gómez-Castillo J. Gain of body fat and intake of energy in rats with low dose of caloric and non-caloric sweeteners used in reformulation beverage in Mexico. *Beverages*. 2025;11(3):69.
84. Nagy C, Einwallner E. Study of In Vivo Glucose Metabolism in High-fat Diet-fed Mice Using Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) and Insulin Tolerance Test (ITT). *J Vis Exp*. 2018;(131):56672. doi:10.3791/56672.
85. Azad MB, Archibald A, Tomczyk MM, Head A, Cheung KG, de Souza RJ, et al. Non-nutritive sweetener consumption during pregnancy affects adiposity in mouse and human offspring. *bioRxiv*. 2019;713974.
86. Jing F, Ohshima K, Iwanami J, Tsukuda K, Min LJ, et al. Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation ameliorates insulin resistance in type 2 diabetes mice with PPAR $\gamma$  activation. *PLoS One*. 2012;7(11).

87. Vilela VR, Antunes MM, Godoi VAF, Travassos PB, Souza HM, Bazotte RB. Oral lactate intensifies insulin toxicity during severe insulin-induced hypoglycemia in mice. *Braz J Pharm Sci.* 2018;54(2):176-184.
88. Sylvetsky AC, Kuttamperoor JT, Langevin B, Murphy J, Arcaro KF, Smolyak S, et al. Intergenerational transmission of sucralose and acesulfame-potassium from mothers to their infants via human milk: a pharmacokinetic study. *Am J Clin Nutr.* 2024;120(4):846-53.
89. Al-Qudsi FM, Al-Hasan MM. In utero exposure to commercial artificial sweeteners affects mice development and mammary gland structure. *Environ Sci Pollut Res.* 2019;26:5054-64.
90. Leth-Møller M, Duvald CS, Stampe S, Greibe E, Hoffmann-Lücke E, Pedersen M, et al. Transplacental transport of artificial sweeteners. *Nutrients.* 2023;15(9):2063.
91. Halasa BC, Sylvetsky AC, Conway EM, Shouppe EL, Walter MF, Walter PJ, et al. Non-nutritive sweeteners in human amniotic fluid and cord blood: evidence of transplacental fetal exposure. *Am J Perinatol.* 2023;40(12):1286-91.
92. Concha F, Samba V, Cáceres P, López-Arana S, Carvajal B, Gotteland M. Maternal consumption and perinatal exposure to non-nutritive sweeteners: should we be concerned? *Front Pediatr.* 2023;11:1200990.
93. Kahn DE, Bergman BC. Keeping it local in metabolic disease: adipose tissue paracrine signaling and insulin resistance. *Diabetes.* 2022;71(4):599-609.
94. Skapinker E, Aldbai R, Aucoin E, Clarke E, Clark M, Ghokasian D, et al. Artificial and natural sweeteners biased T1R2/T1R3 taste receptors transactivate glycosylated receptors on cancer cells to induce epithelial-mesenchymal transition of metastatic phenotype. *Nutrients.* 2024 Jun 12;16(12):1840.
95. Blackmore K, Young CN. Central feminization of obese male mice reduces metabolic syndrome. *Brain Sci.* 2022;12(10):1324. doi: 10.3390/brainsci12101324.
96. Magaña-Gómez JA, González-Ochoa G, Rosas-Rodríguez JA, Stephens-Camacho NA, Flores-Mendoza LK. Adipogénesis mejorada con sucralosa en líneas celulares humanas de preadipocitos durante el proceso de diferenciación. *Int J Mol Sci.* 2024;25(24):13635. doi:10.3390/ijms252413635.

## 11. ANEXOS

### Anexo 1. CICUAL aprobación



COMITÉ INSTITUCIONAL PARA EL CUIDADO Y USO DE ANIMALES DE LABORATORIO

#### DICTÁMEN DE EVALUACIÓN

<b>INSTITUTO:</b> ICSa, Área Académica de Nutrición		<b>FOLIO:</b> CICUAL-V-I/016/2023	
		<b>FECHA DE SOLICITUD:</b> 28-09-2023	
<b>PROYECTO:</b> "Efecto del consumo materno y a largo plazo de sucralosa, sobre la ganancia de peso, adiposidad, homeostasis de la glucosa y conductas tipo ansiedad en madres y crías de rata Wistar"		<b>RESPONSABLE DEL PROYECTO:</b> Dra. Diana Patricia Olivo Ramírez Email: <a href="mailto:diana_olivo@uaeh.edu.mx">diana_olivo@uaeh.edu.mx</a> Teléfono: 22 81 38 54 74	
<b>INVESTIGADORES QUE PARTICIPAN EN EL PROYECTO:</b> Dra. Diana Patricia Olivo Ramírez.			
<b>ALUMNOS O PASANTES QUE PARTICIPAN EN EL PROYECTO:</b> Sandra de Jesús Cortés Morales, Alyss Paulet Ramírez Tlatenchi, Rodrigo Iván Huerta Reséndiz, Edgar Alfredo Mayorga Hernández			
ASPECTOS A EVALUAR	ACEPTABLE	NO ACEPTABLE	SUGERENCIAS
JUSTIFICACIÓN DEL USO DE ANIMALES DE LABORATORIO	X		
BIENESTAR Y ESTRÉS ANIMAL	X		
PROCEDIMIENTOS Y CUIDADOS APLICADOS EN EL ANIMAL	X		
ASPECTOS ÉTICOS DEL PROTOCOLO	X		
PUNTO FINAL Y EUTANASIA	X		
OBSERVACIONES GENERALES			
FECHA DE REVISIÓN	NEGADO		FECHA DE APROBACIÓN
28/09/23	APROBADO	x	31/10/23
<b>Fecha de inicio:</b> 8 de Enero del 2024 <b>Fecha de término:</b> 30 de agosto del 2024			
<b>CARACTERÍSTICAS DE LOS ANIMALES QUE SE PROPORCIONARÁN:</b> Rata / Wistar / 4 MACHO / 12 HEMBRAS/ 6 semanas / 120 -200 gr. 72 crías de los animales adquiridos (32 hembras y 32 machos de 21 días)			

<b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b>  Dra. Diana Patricia Olivo Ramírez	<b>PRESIDENTE CICUAL</b>  Carlos Alberto Gómez Aldapa	<b>DIRECTOR BIOTERIO</b>  Héctor Hernández Domínguez
--	---	--

**Anexo 2. Tabla 1. Pesos corporales longitudinales de ratas Wistar.**

<b>Semana</b>	<b>Grupo</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
		<b>Hembras</b>	
3	AA	45.675	2.53024561
3	AS	48.475	5.56025436
3	SA	38.7	2.54277688
3	SS	47.8	1.05694979
4	AA	75.75	7.86947085
4	AS	73.875	11.2178111
4	SA	74.75	5.3917927
4	SS	81.5	13.0274436
5	AA	120.75	23.8671921
5	AS	108.625	11.74658
5	SA	103.375	6.0930288
5	SS	112.125	13.0212738
6	AA	140.875	7.18008158
6	AS	136.625	9.02278861
6	SA	126.75	7.85129653
6	SS	140.375	8.70036945
7	AA	161.25	9.66215001
7	AS	154.125	8.09651601
7	SA	146.25	9.43776608
7	SS	160	11.6004926
8	AA	174.5	11.0064916
8	AS	170.375	10.7695006
8	SA	161.375	7.89099849
8	SS	170.625	14.1717778
9	AA	182.125	13.7885822
9	AS	179.625	9.97049218
9	SA	169.625	11.8072314
9	SS	185.5	16.1067865
10	AA	191.75	16.377249
10	AS	183	12.7950883
10	SA	177.625	12.3049061
10	SS	191.5	17.4846872
11	AA	200.75	18.8812076
11	AS	190.625	15.0422025
11	SA	184.625	11.5997229
11	SS	198.125	17.2745684
12	AA	208.375	17.8320538
12	AS	196.75	16.104569
12	SA	195.5	12.2474487
12	SS	205.875	17.9398798
13	AA	216.625	18.9807233
13	AS	205.625	13.8454479

13	SA	200.75	13.2422484
13	SS	213.25	21.9007502
14	AA	222.375	18.692531
14	AS	211.875	16.8898744
14	SA	207.875	14.1162267
14	SS	218.625	22.6585682
15	AA	231.375	21.3671143
15	AS	219.125	18.1614781
15	SA	213.125	14.64277
15	SS	224.25	20.3733019
16	AA	237.625	21.869336
16	AS	221.875	19.5553244
16	SA	217.375	16.6127103
16	SS	227.5	19.9212736
17	AA	238.875	22.2481941
17	AS	225	19.1684264
17	SA	222.375	17.0120755
17	SS	228	21.2266679
18	AA	240.625	22.206418
18	AS	226	19.8134154
18	SA	224.375	15.2215777
18	SS	228.875	20.2585961
19	AA	245.125	23.1543732
19	AS	229.875	20.8013564
19	SA	228	16.5788161
19	SS	235.625	20.9416707
20	AA	248.5	23.391085
20	AS	231.625	19.3607667
20	SA	235	15.9821329
20	SS	240.625	20.8938644
21	AA	252.125	23.0554456
21	AS	234.125	21.4771473
21	SA	236.5	17.2295427
21	SS	242.5	20.5356832
22	AA	253.5	24.5531493
22	AS	238.375	21.1993093
22	SA	236.75	15.3599665
22	SS	245.875	21.0199735
23	AA	255.125	28.507831
23	AS	239.375	22.1871102
23	SA	231.625	15.9636865
23	SS	247.375	23.7663478
<b>Machos</b>			
3	AA	49.3285714	2.73295584
3	AS	52.9625	5.06047358

3	SA	40.8	1.29173195
3	SS	45.9375	1.99566494
4	AA	81	9.96661093
4	AS	83.25	12.509996
4	SA	75.875	3.39905449
4	SS	90.5	2.13808994
5	AA	125.857143	9.02641626
5	AS	128.75	14.5871764
5	SA	117.875	2.85043856
5	SS	130.75	2.18762755
6	AA	173.857143	9.68553167
6	AS	171.5	14.7066554
6	SA	157.375	6.80204801
6	SS	170.125	4.45413131
7	AA	216	9.29157324
7	AS	214.375	17.3034885
7	SA	194.375	6.94750726
7	SS	210	12.7166932
8	AA	252.142857	10.8386434
8	AS	260.75	20.4433014
8	SA	236.5	13.596218
8	SS	250.5	9.24275778
9	AA	284.428571	12.0672718
9	AS	284.875	22.9871859
9	SA	264	12.9283741
9	SS	282.375	8.29694436
10	AA	305.142857	10.3187301
10	AS	312.375	23.9280917
10	SA	290.125	33.181051
10	SS	297.375	11.4260042
11	AA	326.142857	12.1027348
11	AS	329.375	24.301308
11	SA	291.25	18.3283543
11	SS	311.5	16.2392822
12	AA	335	14.3294568
12	AS	341.875	27.1789703
12	SA	310.125	20.406144
12	SS	325.5	14.1320305
13	AA	349	16.960739
13	AS	361.375	31.3912522
13	SA	324.375	20.5908267
13	SS	344	11.1739493
14	AA	364.285714	15.1955507
14	AS	381.25	35.3260325
14	SA	340.75	22.3015054

14	SS	356.875	15.2168844
15	AA	378.285714	16.0074387
15	AS	403.625	37.8981247
15	SA	350	24.7790234
15	SS	379.875	15.724753
16	AA	396.857143	15.6676798
16	AS	414.5	39.4896008
16	SA	366.125	24.2571786
16	SS	391	14.1925534
17	AA	399.285714	14.5569489
17	AS	424	38.9285059
17	SA	372.25	24.388229
17	SS	396.625	13.9993622
18	AA	417.857143	17.0433621
18	AS	431.625	44.1844753
18	SA	376.375	21.373799
18	SS	400.5	14.687215
19	AA	425.428571	14.8756753
19	AS	444.125	49.6169254
19	SA	387.625	24.2777823
19	SS	410.875	15.4035015
20	AA	437.142857	16.6175467
20	AS	450.375	52.8202815
20	SA	402.5	25.3207989
20	SS	418.125	14.5841156
21	AA	438.714286	18.2182535
21	AS	462.75	56.1623921
21	SA	409.625	25.0139247
21	SS	422.25	14.058551
22	AA	449.857143	19.7351511
22	AS	470.125	57.8135859
22	SA	411.875	25.5199502
22	SS	425.625	16.3963193
23	AA	449.714286	19.1808436
23	AS	470.25	58.2696932
23	SA	406.5	23.1701779
23	SS	422.875	15.8153407

## Anexo 3. Técnicas de análisis de glucosa, triglicéridos y colesterol.



CE GLUCOSE -LQ

**Glucosa-LQ**  
GOD-POD. Líquido

### Determinación cuantitativa de glucosa

#### IVD

Conservar a 2-8°C

#### PRINCIPIO DEL MÉTODO

La glucosa oxidasa (GOD) cataliza la oxidación de glucosa a ácido glucónico. El peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) producido se detecta mediante un aceptor cromogénico de oxígeno, fenol, 4-aminofenazona (4-AF), en presencia de la peroxidasa (POD):



La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de glucosa presente en la muestra ensayada<sup>1,2</sup>.

#### SIGNIFICADO CLÍNICO

La glucosa es la mayor fuente de energía para las células del organismo; la insulina facilita la entrada de glucosa en las células. La diabetes mellitus es una enfermedad que se manifiesta por una hiperglucemia, causada por un déficit de insulina<sup>1,5,6</sup>.

El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

#### REACTIVOS

R	TRIS pH 7,4	92 mmol/L
	Fenol	0,3 mmol/L
	Glucosa oxidasa (GOD)	15000 U/L
	Peroxidasa (POD)	1000 U/L
	4 - Aminofenazona (4-AF)	2,6 mmol/L

#### PREPARACIÓN

El reactivo está listo para su uso.

#### CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables, hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial, cuando se mantienen los viales bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita la contaminación durante su uso.

No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

#### Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Absorbancias (A) del Blanco a 505 nm  $\geq 0,32$ .

#### MATERIAL ADICIONAL

- Autoanalizador MINDRAY BS-120 / BS-200E.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

#### MUESTRAS

Suero o plasma, libre de hemólisis<sup>1</sup>.

El suero debe separarse lo antes posible del coágulo.

Estabilidad de la muestra: La glucosa en suero o plasma es estable 3 días a 2-8°C.

#### VALORES DE REFERENCIA<sup>1</sup>

Suero o plasma:

$$60 - 110 \text{ mg/dL} \cong 3,33 - 6,10 \text{ mmol/L}$$

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

#### CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente calibrar y analizar junto con las muestras sueros control y calibradores valorados: SPINTROL H Calibrador, SPINTROL H Normal y Patológico (Ref. 1002011, 1002120 y 1002210).

Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, revisar el instrumento, los reactivos y el calibrador.

Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

#### NOTAS

1. La calibración con el Patrón acuoso puede dar lugar a errores sistemáticos en métodos automáticos. En este caso, se recomienda utilizar calibradores séricos.
2. Usar puntas de pipeta desechables limpias para su dispensación.

### APLICACIÓN AL MINDRAY BS-120 / BS-200E

PARAMETROS			
Nombre Abrev	GLU / GLU	R1	300 / 300
Numero	**	R2	*
Nombre	GLU / GLU	Volumen muestra	3 / 3
Num standard		Blanco R1	
Modo	P. Final / P. Final	Blanco mezcla reactivo	
Long onda primaria	510 / 505	Rango linealidad	0 mg/dL 500 mg/dL
Long onda secundaria		Límite linealidad	*
Dirección	Aumen / Aumen	Límite Substrato	*
Tiempo reacción	0_33/ 0_33	Factor	*
Tiempo Incubación		Efecto Prozona	*
Unidades	mg/dL / mg/dL	q1	q2
Precisión	Entero / Entero	q3	q4
		PC	Abs
CALIBRACIÓN (Cal + BI reactivo)			
Tipo curva	Lineal un punto / Lineal dos puntos		
Sensibilidad	1 / 1		
Replicados	2 / 2		
Intervalos (días)	0 / 0		
Límite aceptación			
Desviación Estandard			
Respuesta del Blanco			
Error Límite			
Coficiente correlación			

Es necesario solicitar el blanco en este parámetro para obtener resultados correctos en la pantalla principal de CALIB. La Calibración junto al blanco de reactivo es estable hasta **35 días**. Pasado este periodo es necesario solicitar de nuevo el blanco de reactivo para hacer validar la calibración.

#### CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO

**Rango de medida:** Desde el límite de detección 0,3709 mg/dL hasta el límite de linealidad 500 mg/dL.

Si la concentración de la muestra es superior al límite de linealidad, diluir 1/2 con CINA 9 g/L y multiplicar el resultado final por 2.

#### Precisión:

	Intraserie (n=20)		Interserie (n=20)	
Media (mg/dL)	98,5	264,6	92,5	250
SD	0,5754	1,2733	2,76	6,44
CV (%)	0,59	0,48	2,98	2,57

**Sensibilidad analítica:** 1 mg/dL = 0,0039 (A).

**Exactitud:** Los reactivos SPINREACT (y) no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales (x).

Los resultados obtenidos con 50 muestras fueron los siguientes:

Coficiente de regresión (r)<sup>2</sup>: 0,99492.

Ecuación de la recta de regresión: y=1,104x - 1,249.

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplan L.A. Glucose. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1032-1036.
2. Trinder P. Ann Clin Biochem 1969; 6: 24-33.
3. Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
4. Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
5. Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
6. Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

#### PRESENTACIÓN

Ref: MI41011

Cont.

R: 6 x 30 mL



TRIGLYCERIDES

## Triglicéridos

GPO-POD. Enzimático colorimétrico

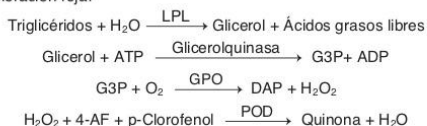
### Determinación cuantitativa de triglicéridos IVD

Conservar a 2-8°C

#### PRINCIPIO DEL MÉTODO

Los triglicéridos incubados con lipoproteinlipasa (LPL) liberan glicerol y ácidos grasos libres. El glicerol es fosforilado por glicerolfosfato deshidrogenasa (GPO) y ATP en presencia de glicerol quinasa (GK) para producir glicerol-3-fosfato (G3P) y adenosina-5-difosfato (ADP). El G3P es entonces convertido a dihidroxiacetona fosfato (DAP) y peróxido de hidrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) por GPO.

Al final, el peróxido de hidrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) reacciona con 4-aminofenazona (4-AF) y p-clorofenol, reacción catalizada por la peroxidasa (POD) dando una coloración roja:



La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de triglicéridos presentes en la muestra ensayada<sup>1,2,3</sup>.

#### SIGNIFICADO CLÍNICO

Los triglicéridos son grasas que suministran energía a la célula. Al igual que el colesterol, son transportados a las células del organismo por las lipoproteínas en la sangre. Una dieta alta en grasas saturadas o carbohidratos puede elevar los niveles de triglicéridos.

Su aumento es relativamente inespecífico. Diversas dolencias, como ciertas disfunciones hepáticas (cirrosis, hepatitis, obstrucción biliar) o diabetes mellitus, pueden estar asociadas con su elevación<sup>3,6,7</sup>.

El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

#### REACTIVOS

<b>R 1</b>	GOOD pH 7,5	50 mmol/L
	p-Clorofenol	2 mmol/L
<b>R 2</b>	Lipoprotein lipasa (LPL)	150000 U/L
	Glicerol quinasa (GK)	500 U/L
	Glicerol-3-oxidasa (GPO)	2500 U/L
	Peroxidasa (POD)	440 U/L
	4 - Aminofenazona (4-AF)	0,1 mmol/L
	ATP	0,1 mmol/L
<b>TRIGLICERIDOS CAL</b>	Patrón primario acuoso de Triglicéridos	200 mg/dL

#### PREPARACIÓN

Reactivo de trabajo (RT): Disolver (→) el contenido de un vial de R 2 Enzimas en un frasco de R 1 Tampón.

Tapar y mezclar suavemente hasta disolver su contenido.

RT Estabilidad: 6 semanas en nevera (2-8°C) o una semana a 15-25°C.

#### CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables, hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, cuando se mantienen los frascos bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación.

No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

#### Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Absorbancia (A) del blanco a 505 nm ≥ 0,14.

#### MATERIAL ADICIONAL

- Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 505 nm.
- Cubetas de 1,0 cm de paso de luz.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

#### MUESTRAS

Suero y plasma heparinizado o EDTA<sup>1</sup>. Estabilidad de la muestra: 5 días a 2-8°C.

#### PROCEDIMIENTO

- Condiciones del ensayo:  
Longitud de onda: . . . . . 505 (490-550) nm  
Cubeta: . . . . . 1 cm paso de luz  
Temperatura: . . . . . 37°C / 15-25°C
- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.
- Pipetear en una cubeta<sup>(Nota 4)</sup>:

	Blanco	Patrón	Muestra
RT (mL)	1,0	1,0	1,0
Patrón (Nota 1,3) (μL)	--	10	--
Muestra (μL)	--	--	10

- Mezclar e incubar 5 minutos a 37°C o 10 min. a temperatura ambiente.
- Leer la absorbancia (A) del Patrón y la muestra, frente al Blanco de reactivo. El color es estable como mínimo 30 minutos.

#### CÁLCULOS

(A) Muestra - (A) Blanco x 200 (Conc. Patrón) = mg/dL de triglicéridos en la muestra  
(A) Patrón - (A) Blanco

Factor de conversión: mg/dL x 0,0113 = mmol/L.

#### CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados: SPINTROL H Normal y Patológico (Ref. 1002120 y 1002210).

Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, revisar el instrumento, los reactivos y el calibrador.

Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

#### VALORES DE REFERENCIA

Hombres: 40 - 160 mg/dL  
Mujeres: 35 - 135 mg/dL

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

#### CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO

**Rango de medida:** Desde el límite de detección de 0,000 mg/dL hasta el límite de linealidad de 1200 mg/dL.

Si la concentración es superior al límite de linealidad, diluir la muestra 1/2 con CINA 9 g/L y multiplicar el resultado final por 2.

#### Precisión:

Media (mg/dL)	Intraserie (n=20)		Interserie (n=20)	
	103	219	103	217
SD	0,41	0,93	3,74	7,80
CV (%)	0,39	0,43	3,62	3,59

**Sensibilidad analítica:** 1 mg/dL = 0,00137 A.

**Exactitud:** Los reactivos SPINREACT (y) no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales (x).

Los resultados obtenidos con 50 muestras fueron los siguientes:

Coefficiente de correlación (r): 0,99760.

Ecuação de la recta de regresión: y = 0,905x + 10,77.

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

#### INTERFERENCIAS

No se han observado interferencias con bilirrubina hasta 170 μmol/L y hemoglobina hasta 10 g/L<sup>2</sup>.

Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en la determinación de los triglicéridos<sup>4,5</sup>.

#### NOTAS

- TRIGLYCERIDES CAL: Debido a la naturaleza del producto, es aconsejable tratarlo con sumo cuidado ya que se puede contaminar con facilidad.
- LCF (Lipid Clearing Factor) está integrado en el reactivo.
- La calibración con el Patrón acuoso puede dar lugar a errores sistemáticos en métodos automáticos. En este caso, se recomienda utilizar calibradores séricos.
- Usar puntas de pipeta desechables limpias para su dispensación.
- SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.**

#### BIBLIOGRAFÍA

- Bucolo G et al. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. Clin Chem 1973; 19 (5): 476-482.
- Fossati P et al. Clin. Chem 1982; 28(10): 2077-2080.
- Kaplan A et al. Triglycerides. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 437 and Lipids 1194-1206.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests. 4th ed AACC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests. 4th ed AACC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

#### PRESENTACIÓN

Ref: 1001310	R1: 1 x 50 mL, R2: 5 → 10 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001311	R1: 10 x 20 mL, R2: 10 → 20 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001312	R1: 10 x 50 mL, R2: 10 → 50 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001313	R1: 4 x 125 mL, R2: 4 → 125 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001314	R1: 4 x 250 mL, R2: 4 → 250 mL, CAL: 1 x 5 mL



CHOLESTEROL -LQ

# Coolesterol

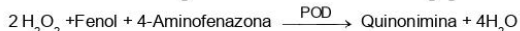
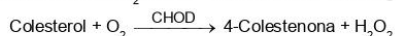
CHOD-POD. Líquido

## Determinación cuantitativa de coolesterol IVD

Conservar a 2-8°C

### PRINCIPIO DEL MÉTODO

El coolesterol presente en la muestra origina un compuesto coloreado según la reacción siguiente:

La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de coolesterol presente en la muestra ensayada<sup>1,2</sup>.

### SIGNIFICADO CLÍNICO

El coolesterol es una sustancia grasa presente en todas las células del organismo. El hígado produce naturalmente todo el coolesterol que necesita para formar las membranas celulares y producir ciertas hormonas. La determinación del coolesterol es una de las herramientas más importantes para el diagnóstico y clasificación de las lipemias. El aumento del nivel de coolesterol es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular<sup>5,6</sup>.

El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

### REACTIVOS

R	PIPES pH 6.9	90 mmol/L
	Fenol	26 mmol/L
	Coolesterol esterasa (CHE)	1000 U/L
	Coolesterol oxidasa (CHOD)	300 U/L
	Peroxidasa (POD)	650 U/L
	4 - Aminofenazona (4-AF)	0,4 mmol/L
CHOLESTEROL CAL	Patrón primario acuoso de Coolesterol	

### PREPARACIÓN

Todos los reactivos están listos para su uso.

### CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial, cuando se mantienen los viales bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación. No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

#### Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Absorbancias (A) del Blanco a 505 nm  $\geq 0,26$ .

### MATERIAL ADICIONAL

- Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 505 nm.
- Cubetas de 1,0 cm de paso de luz.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

### MUESTRAS

Suero o plasma<sup>1,2</sup>. Estabilidad de la muestra 7 días a 2-8°C y 3 meses si se mantiene la muestra congelada (-20°C).

### PROCEDIMIENTO

- Condiciones del ensayo:  
Longitud de onda: ..... 505 nm (500-550).  
Cubeta: ..... 1 cm paso de luz  
Temperatura ..... 37°C /15-25°C
- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.
- Pipetear en una cubeta:

	Blanco	Patrón	Muestra
R (mL)	1,0	1,0	1,0
Patrón (Nota 1-2) (µL)	--	10	--
Muestra (µL)	--	--	10

- Mezclar e incubar 5 min a 37°C ó 10 min a 15-25°C.
- Leer la absorbancia (A) del patrón y la muestra, frente al Blanco de reactivo. El color es estable como mínimo 60 minutos.

### CÁLCULOS

$$\frac{(A)_{\text{Muestra}}}{(A)_{\text{Patrón}}} \times \text{Conc. Patrón} = \text{mg/dL de coolesterol en la muestra}$$

Factor de conversión: mg/dL x 0,0258 = mmol/L.

### CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados:

SPINTROL H Normal y Patológico (Ref. 1002120 y 1002210).

Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, se debe revisar los instrumentos, los reactivos y la calibración.

Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

### VALORES DE REFERENCIA

Evaluación del riesgo<sup>5,6</sup>:

Menos de 200 mg/dL	Normal
200-239 mg/dL	Moderado
240 o más	Alto

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

### CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO

Rango de medida: Desde el límite de detección 0,113 mg/dL hasta el límite de linealidad 750 mg/dL.

Si la concentración de la muestra es superior al límite de linealidad, diluir 1/2 con ClNa 9 g/L y multiplicar el resultado final por 2.

#### Precisión:

Media (mg/dL)	Intraserie (n=20)		Interserie (n=20)	
	99.789	185.309	96.346	184.962
SD (mg/dL)	1.213	1.405	4.196	12.773
CV (%)	1.216	0.758	4.355	6.906

Sensibilidad analítica: 1 mg/dL = 0,0015 (A).

Exactitud: Los reactivos SPINREACT no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales.

Los resultados obtenidos con 50 muestras fueron los siguientes:

Coeficiente de correlación (r): 0,9968.

Ecuación de la recta de regresión:  $y = 0,9797x + 2,2803$ .

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

### INTERFERENCIAS

No se han observado interferencias de hemoglobina hasta 5 g/L y bilirrubina hasta 10 mg/dL<sup>1,2</sup>. Se han descrito varias drogas y otras substancias que interfieren en la determinación del Coolesterol<sup>3,4</sup>.

### NOTAS

- CHOLESTEROL CAL: Debido a la naturaleza del producto, es aconsejable tratarlo con sumo cuidado ya que se puede contaminar con facilidad.
- LCF (Lipid Clearing Factor) está integrado en el reactivo.
- La calibración con el Patrón acuoso puede dar lugar a errores sistemáticos en métodos automáticos. En este caso, se recomienda utilizar calibradores séricos.
- Usar puntas de pipeta desechables limpias para su dispensación.
- SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.

### BIBLIOGRAFÍA

- Naito H.K. Cholesterol. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1194-11206 and 437.
- Meiattini F. et al. The 4-hydroxybenzoate/4-aminophenazone Chromogenic System. Clin Chem 1978; 24 (12): 2161-2165.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACCC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACCC 1995.

### PRESENTACIÓN

Ref: 41020	Cont.	2 x 50 mL
Ref: 41022		2 x 100 mL
Ref: 41021		2 x 250 mL
Ref: 41019		1 x 1000 mL



IMPORTADORES EXCLUSIVOS: LAB CENTER DE MEXICO S.A. DE C.V.  
Colina de las Termas #35 Fracc. Boulevard Naucalpan. Edo. de México C.P. 53140  
TEL.: 01 (55) 5360-6772. LADA SIN COSTO 01 800 500 SPIN (7746)  
www.spinreact.com.mx info@spinreact.com.mx