

UNIVERSIDAD ANÁHUAC CANCÚN
ESCUELA DE NUTRICIÓN



**“EFECTOS DEL CONSUMO DE SUCRALOSA EN LA COMPOSICIÓN DE LA
MICROBIOTA INTESTINAL EN SUJETOS SANOS”**

TESIS

Que para obtener el grado de Licenciada en Nutrición

PRESENTA:

BELIANA GABRIELA PARRA MALDONADO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ALONSO ROMO ROMO

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Ciudad de México, Julio 2024

CONTENIDO:

Resumen	3
Marco Teórico	4
Planteamiento del problema	18
Justificación	18
Pregunta de investigación	19
Hipótesis	19
Objetivos	20
Metodología	20
Plan de análisis estadístico	29
Consideraciones éticas	30
Resultados	31
Discusión	39
Conclusiones	42
Referencias	43
Anexos	47

RESUMEN

Introducción: Los Edulcorantes no nutritivos (ENN) son una alternativa para la sustitución del consumo de azúcar y su consumo se ha incrementado a lo largo del tiempo. La sucralosa es uno de los más populares en la población y con mayor prevalencia de consumo. A pesar de considerarse un edulcorante que al no absorberse en el organismo no causa efectos metabólicos, diversos estudios han podido analizar como este edulcorante puede ejercer cambios en la microbiota intestinal del huésped. Conociendo la importancia que ejerce la microbiota en la salud del ser humano, se han podido identificar los mecanismos en donde la modificación de esta por el consumo de sucralosa pudiera interferir en el metabolismo de la glucosa y generar resistencia a la insulina. **Objetivo:** Estimar los cambios en la composición de la microbiota intestinal provocados por el consumo del 30% de la IDA de sucralosa durante 30 días en comparación con el placebo. **Material y métodos** Ensayo clínico aleatorizado paralelo triple ciego con una muestra total de 24 participantes (12 grupo control y 12 grupo intervención), se utilizaron cápsulas hechas a base de gelatina que fueron rellenas de sucralosa pura para el grupo de intervención y de almidón de maíz natural en el grupo control, teniendo la misma apariencia y color, así como una intervención inodora e insabora, ya que la disolución y absorción de las capsulas es a nivel gástrico. Se proporcionó a cada participante según el grupo asignado de forma aleatorizada un frasco con las cápsulas 96 cápsulas de sucralosa o placebo que se dividían en tres tomas durante el día y un periodo de intervención que tuvo una duración de 30 días con un periodo de ventana de ± 2 días. Se tomaron y analizaron muestras de heces y sangre antes y después de los 30 días de consumo, así como la dieta habitual de los participantes y su estilo de vida. Resultados: El consumo de sucralosa parece intervenir en la modificación directa de la microbiota intestinal, aumentando las concentraciones de relativas de *Anaerostipes*, *Bacteroides* (*B. Fragilis*, *B. plebeius*, *B. uniformis*) y *Odoribacter*; al igual que una reducción significativa de *Prevotella*, *Desulfovibrio* y *Lachnospira* a nivel de géneros de bacterias, se vio una disminución de *Romminococcus bromii* y *Faecalibacterium prausnitzii*. En los análisis de sangre se vio un incremento estadísticamente significativo en las concentraciones de lipopolisacáridos (LPS) en el grupo de sucralosa en comparación con el grupo placebo. Conclusiones: El consumo de sucralosa altera la microbiota intestinal modificando el número de bacterias benéficas las cuales ejercen efectos protectores en la inflamación y un correcto metabolismo de la glucosa, relacionados con la evidencia científica que señala las vías por las cuales la disbiosis intestinal puede afectar el metabolismo de la glucosa y promover la resistencia a la insulina.

MARCO TEÓRICO

EDULCORANTES ARTIFICIALES

DEFINICIÓN:

Los edulcorantes son sustancias que pueden ser naturales o artificiales y que proporciona a un alimento o a un producto un sabor dulce, estas sustancias están divididas por su aporte nutricional según la energía que proporcione en el organismo. Un edulcorante calórico o nutritivo aporta 4 calorías por gramo, a pesar de estar aprobado su consumo por la Food and Drug Administration (FDA), en niños, se ha visto que su consumo puede elevar el riesgo de obesidad y caries dentales. Debido al aumento de las enfermedades metabólicas relacionadas al exceso de azúcares en la alimentación se ha desarrollado el uso de alternativas no calóricas.

Edulcorantes no calóricos, según la NOM-015-SSA2-2010 en el apartado de definiciones, inciso 3.29. Se consideran a los edulcorantes no nutritivos (ENN) como endulzantes potentes, su aporte energético es mínimo y no afectan los niveles de insulina o glucosa sérica, por ejemplo: sacarina, aspartame, acesulfame de potasio y sucralosa.

En similitud con el azúcar, todos los compuestos de los ENN activan los receptores de dulzor T1R2 y T1R3 en la lengua y en el intestino. La detección de ENN por parte de los edulcorantes no nutritivos por parte de T1R2-T1R3 expresados en el intestino inicia una vía de quimiodetección en las células L-enteroendócrinas que da como resultado la secreción del péptido intestinal, el péptido similar al glucagón (GLP-2). El GLP-2, a través de una vía neuoparacrina, mejora la actividad y la expresión del transportador intestinal de glucosa, el cotransportador intestinal de glucosa, el cotransportador 1 de Na⁺/glucosa, SGLT1, aumenta la capacidad del intestino para absorber glucosa, electrolitos y agua. Además, se ha demostrado que la capacidad de respuesta de T1R2-T1R3 expresado en el intestino a varios edulcorantes no nutritivos es similar a la del receptor dulce T1R2-T1R3 en las células gustativas de la lengua. (11)

Los edulcorantes no calóricos, tienen una mayor intensidad de dulzor por gramo en comparación a edulcorantes calóricos, como lo son la sacarosa, el jarabe de maíz, los concentrados de jugo de frutas, por lo que se requiere una menor cantidad de un edulcorante no calórico para proporcionar el sabor dulce a los alimentos, además, de proporcionar muy poca o nula cantidad de kilocalorías al alimento o bebida en el que se emplee, es decir, no aporta energía al organismo por su consumo, lo que implica un uso de estos productos como reemplazo de los edulcorantes tradicionales.

Los ENN fueron introducidos en la industria de los alimentos hace más de 100 años y han ido ganando popularidad debido a la percepción de los beneficios para la salud como reducción de peso y mejora de las concentraciones de glucosa en sangre. Sin embargo, se ha comprobado que pueden tener efectos secundarios en la salud.

Dentro de la industria de los alimentos, los ENN han sido implementado regularmente como alternativa sobre el uso de edulcorantes calóricos, dependiendo de la normatividad de cada país; sin embargo, la FDA ha aprobado seis ENN, sacarina, aspartame, neotamo, acesulfamo K, sucralosa y advantamo; y dos generalmente reconocidos como seguros (GRAS, por sus siglas en ingles), estevia (glicósidos de esteviol) y el extracto de la fruta de Luo Han Guo (conocido comúnmente como la fruta del monje o *monk fruit*). Además, estos ENN, son reconocidos como seguros por el Comité de Aditivos Alimentarios de la FAO/WHO (JECFA), y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA).

Los ENN pueden ser obtenidos de fuentes naturales, al extraer diferentes componentes de los productos de las plantas. Entre estos se encuentra la Stevia (glicósidos de esteviol, esteviósidos y rebaudiósidos) y el fruto del Luo Han Guo. A diferencia de los artificiales, los cuales incluyen al aspartamo, acesulfamo K, sucralosa, sacarina, ciclamato, neotamo, advantamo, obtenidos por el procesamiento de diferentes sustancias.

A fin de contextualizar los diferentes edulcorantes artificiales que actualmente se encuentran en el mercado y están aprobados por la FDA, se presenta la siguiente tabla:

Tabla 1. Características de los edulcorantes que no aportan energía aprobados por la FDA (Food and Drug Administration)

Edulcorante sintético	Origen	Grado de dulzor	Número aproximado de sobres sustituto-permitidos por día	Año de aprobación por la FDA	Aplicaciones en la industria
Sacarina	Sustancia sulfobenzoica que se sintetiza a partir del tolueno.	200-700	8	1977	Sobres, productos farmacéuticos (vitaminas, laxantes)
Aspartamo	Dipéptido formado por dos aminoácidos: ácido aspártico y fenilalanina.	200	129	1974	Sobres, jugos, bebidas carbonatada, gelatinas, gomas de mascar, saborizante de agua, cocoa, barras de cereal, complementos alimenticios
Acesulfamo-k	Combinación del ácido acético con el potasio.	200	72	1988	Sobres, bebidas carbonatadas, goma de mascar, saborizante de

					agua, yogurt, gelatinas, dulces.
Sucralosa	Cloración selectiva de molécula de sacarosa.	600	69	1998	Sobres, productos horneados, productos lácteos, mermelada, dulces, postres, cereales, yogurt, bebidas carbonatadas, harina para hot cakes, avena instantánea, miel, granola.
Estevia	Glucósidos extraídos de las hojas de la planta <i>Stevia rebaudiana Bertoni</i> .	200-400	9-15	Considerado seguro	Sobres, yogurt, helados, jugos, té industrializados.
Neotamo	Derivado del aspartamo, pero es mucho más potente.	7,000-13,000	Sin información	2002	Bebidas, dulces, goma de mascar, confitados, helados, leches saborizadas.
Luo Han Guo	Mogrósidos extraídos de la pulpa de un fruto proveniente de la planta <i>Siraitia grosvenorii</i>	100-250	Sin información	Considerado seguro	Sobres, bebidas, dulces, mermeladas, productos congelados
Advantamo	Derivado del aspartamo en combinación con la vainilla	20,000	Sin información	2014	Bebidas, confitería, lácteos, helados, goma de mascar.

NORMATIVIDAD DE LOS EDULCORANTES NO CALÓRICOS:

En 1956 la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) formaron un comité mixto. La aprobación regulatoria de los ENN a nivel mundial se basa en la recomendación científica el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (Joint Expert Committee on Food Additives; JECFA, por sus siglas en inglés). En 1989 la JECFA aprobó por primera vez a la sucralosa. Por otro lado, la FDA aprobó el uso de este edulcorante en 1999 para usos generales en alimentos y bebidas.(12)

Tabla 2: Ingesta Diaria admisible de ENN establecida por la JECFA. (13)

Edulcorante	IDA (mg/kg de peso corporal)
Acesulfamo-k	15
Advantamo	5
Aspartamo	40
Ciclamato	11
Neotamo	0.3
Sacarina	5
Glucosidos de Steviol	4
Sucralosa	5

En México, la Secretaría de Salud establece en el documento: Acuerdo por el que se Determinan los Aditivos y Coadyuvantes en Alimentos, Bebidas y Suplementos Alimenticios, su uso y Disposiciones Sanitarias.

EFFECTOS DEL USO DE EDULCORANTES ARTIFICIALES EN LA SALUD:

A pesar de ser una alternativa en la sustitución del uso de azúcar de mesa, jarabe de alta fructosa y otros edulcorantes en la preparación de alimentos y bebidas, se ha visto ciertos efectos no beneficiosos de los ENN en la salud del consumidor a largo plazo, cuando su consumo supera la cantidad recomendada, en donde, se ha visto que un alto aporte de ENN se asocia un 23% al aumento del riesgo a desarrollar diabetes tipo 2 cuando se consumen en bebidas y un 34% en el aumento del riesgo cuando es el consumidor quien añade el edulcorante no nutritivo a los alimentos o bebidas, además de un 21% de elevar la glucosa en ayunas, sin embargo, aún no se asocia el uso de ENN con las alteraciones de los biomarcadores utilizados para el diagnóstico de diabetes o resistencia a la insulina. Se puede asociar el uso de ENN un 32% con el aumento de riesgo cardiovascular, así como alteraciones en la microbiota intestinal del consumidor.

Se ha descrito el mecanismo por el cual los ENN pueden generar alteraciones en el metabolismo de la glucosa, a través de la interacción de los receptores de las moléculas que provocan el gusto dulce y se encuentran ubicadas en el intestino delgado y páncreas, aumentando la secreción de insulina y GLP-1, siendo esta hormona la encargada de la estimulación del 50% de la secreción de insulina que se libera después de ingerir alimentos ricos en hidratos de carbono. Al presentarse un aumento de la secreción de insulina causado por los mecanismos descritos, que es mayor a la que normalmente se libera con los alimentos, puede presentarse un estado de hiperinsulinemia, y si este es continuo, con el tiempo generar resistencia a la insulina. Las conclusiones establecidas sobre si el consumo de ENN aumenta el riesgo de desarrollar síndrome metabólico se relacionan, además, a otros dos mecanismos: alteración de la composición de la microbiota intestinal causada por los ENN, y la interferencia de los ENN a las respuestas aprendidas a los alimentos dulces.

Se ha analizado el efecto que pueden generar los ENN con respecto a las modificaciones en el apetito y las sensaciones de hambre y saciedad, en donde, se ha concluido que la administración de ENN en personas sanas, ejerce un efecto neutro en las hormonas intestinales (grelina, péptido YY o GLP-1), esto indica que, a pesar de no ser metabólicamente inertes, algunos estudios pueden indicar variaciones mínimas en las concentraciones sobre todo de GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1).

En una revisión sistemática por Liauchonak, I. et al Rev Nutrients 2019. (14) se hace la descripción como los ENN puede modificar la interacción con los receptores del sabor. Los receptores T1R2 y T1R3 tiene una señalización que permite que sabores provenientes de compuestos químicamente diversos puedan ser captados, permitiendo a través de una serie de reacciones de cascada se presente un aumento en la liberación de calcio intracelular y liberación de neurotransmisores. Además, estos receptores del sabor dulce se han encontrado en el tracto gastrointestinal en donde se puede correlacionar su interacción junto con las células enteroendocrinas L y K, las cuales secretan hormonas específicas, así como las células de los islotes Beta pancreáticos. Esta afección de la secreción hormonal por parte de las células modificadas por los receptores del sabor dulce puede modificar las concentraciones de GLP-1, y PYY, las cuales forman parte de las hormonas que se relacionan con la respuesta fisiológica de hambre-saciedad.

Estudios *In vitro* en ratones se ha visto que la sucralosa aumenta la secreción de GLP-1 y GLP-2 en las células intestinales L, debido a la interacción con los receptores del sabor. Llegando a la conclusión de que los receptores de sabor de las células L del intestino pueden “saborear” la glucosa por medio del mismo mecanismo utilizado por las células de la lengua. Esto permite ver como el replicar este tipo de estudios en seres humanos de forma controlada puede dar mas claridad de los efectos directos que el uso de ENN puede ejercer en el metabolismo de la glucosa. (15)

Por otro lado, en diversas poblaciones puede indicar que el consumo de ENN puede afectar la microbiota intestinal junto con el metabolismo de la glucosa, llegando a presentar al intolerancia a la glucosa.

La microbiota llega a presentarse como una compleja comunidad de microorganismos que residen en el tracto gastrointestinal y pueden cumplir un rol en el metabolismos de los ENN y su efecto sobre la salud del huésped. Sin embargo, aún queda pendientes mas estudios que puedan confirmar la correlación entre las alteraciones de la microbiota conocido como disbiosis intestinal y el consumo de ENN.

Estudios han podido presentar diferencias en los resultados, en donde, por ejemplo, un estudio en 2014 con ratas obesas en donde se les administrativa una dieta alta en grasas junto con agua con aspartame (5-7 mg/kg/día) por 8 semanas se pudo observar como los animales llegaron a consumir menos calorías, ganaron menos peso y tenían una composición corporal más favorable a comparación al grupo de ratas obesas que estaban en la misma dieta alta en grasas y que consumían agua. Sin embargo, se pudo observar alteraciones en la composición de la microbiota en donde se puede relacionar

con el efecto negativo que presentan sobre el metabolismo. Sin embargo, se requiere mas investigación para poder proporcionar evidencia científica relacionado a la modificación de la microbiota por el consumo de ENN, específicamente con el consumo de sucralosa. (16)

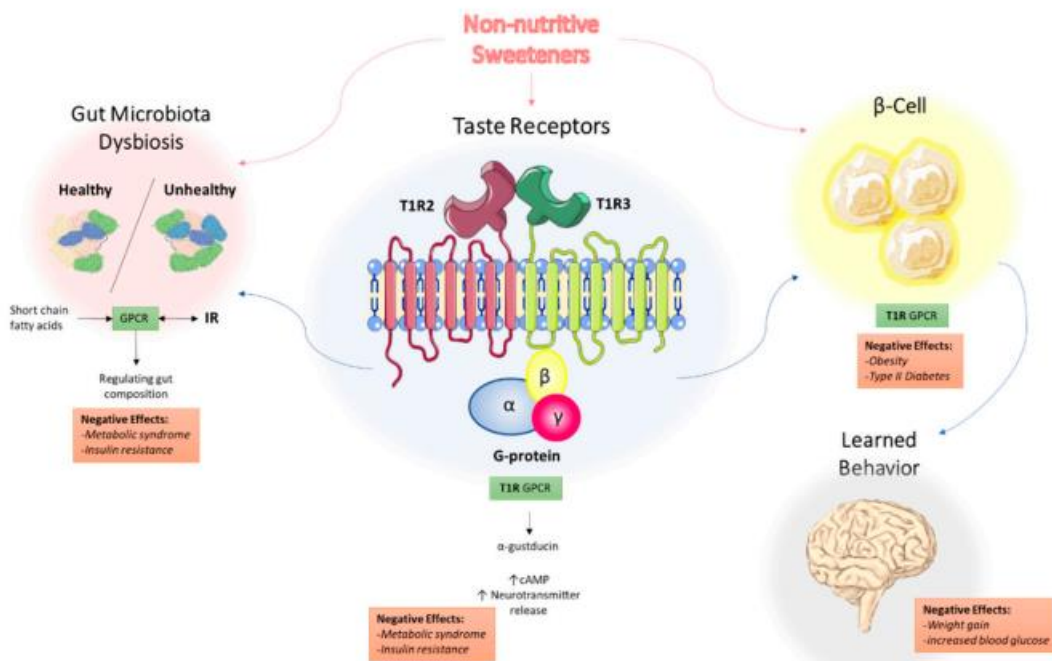


Imagen 1. Mecanismos propuestos que resaltan los efectos de los edulcorantes no nutritivos en el desarrollo de síndrome metabólico. Los ENN interactúan con la familia T1R de receptores de sabor dulce a través de la proteína G asociada α -gustducina, lo que resulta en niveles aumentados de cAMP intracelular y aumento de la liberación de neurotransmisores. También interfieren con la composición de la microbiota intestinal y se asocia con la secreción de insulina y otras hormonas, lo que impacta en el comportamiento aprendido y la respuesta al sabor dulce. Tomada de: Liauchonak, I. et al Rev Nutrients 2019. (14)

SUCRALOSA

Dentro del grupo de ENN artificiales se encuentra la sucralosa, la cual representa el foco principal de estudio de la presente investigación por las características que puede presentar, así como su efecto en el organismo.

La sucralosa es un disacárido se obtiene de la cloración de la sacarosa, en la cual tres grupos hidroxilo se reemplazan por iones de cloruro. Tiene el nombre químico de 1,6-dicloro-1,6-dideoxi- β -D-fructofuranosil-4-cloro-4-deoxi- α -D-galactopiranosido. También, ha podido describirse como 4,10',6'-triclorogalactosucrosa (TGS). Entre los nombres descriptivos para la sucralosa se pueden incluir triclorosucrosa, o disacárido clorinado sustituido. Al igual que la sacarosa, la sucralosa es una molécula relativamente pequeña y polihidroxilada.(13)

Siendo un edulcorante no calórico aprobado globalmente para su uso en la industria de los alimentos y bebidas, debido a que es, alrededor de 600 veces más dulce que el

azúcar, lo que permite la utilización de poca cantidad de sucralosa para aportar el dulzor a los productos y limita su ingesta diaria. En su presentación comercial se encuentra como Splenda®.

Tiene como propiedades su solubilidad en agua, es estable en altas temperaturas, permitiendo su uso en preparaciones como horneado, cocinado y/o pasteurización. Presenta un bajo pH, lo que le brinda estabilidad en condiciones acidas de productos en los que se emplea y no se degrada el dulzor. Además, tiene la capacidad de funcionar de forma sinérgica con otros edulcorantes, no causa caries dentales y no reacciona a otros componentes alimenticios. Los análisis sensoriales realizados a la sucralosa indican que esta no deja un sabor amargo al consumirla, como puede suceder con otros edulcorantes.

La sucralosa no es fácilmente absorbida por el tracto digestivo, por lo que es eliminada en un 85% por las heces y el resto por la vía renal sin ser metabolizada ni tener ningún efecto osmótico. Este metabolismo ocurre directamente en tejidos en vez del lumen del intestino. El 15% restante que se absorbe, al ser altamente soluble en agua se distribuye en todos los tejidos, sin embargo, la sucralosa es transportada a través de la barrera hematoencefálica, la placenta o la glándula mamaria.

Al ser un edulcorante que no aporta energía y que no es reconocida como un carbohidrato por el cuerpo, no se metaboliza. La sucralosa, en teoría, no afecta los niveles de azúcar en sangre, siendo una opción adecuada para el desarrollo de productos alimenticios y bebidas para personas que viven con diabetes, y para aquellos que buscan reducir el aporte calórico o de carbohidratos.

En una revisión de los diferentes González-Garay, et. al [2018](17) se indicó que se han implementado ensayos clínicos con 128 personas a quienes se les administró una dosis tres veces mayor que lo estimado en el consumo diario a personas que viven con diabetes y no se reportaron efectos adversos en los niveles de glucosa.

Efectos secundarios de la sucralosa, en algunos estudios aplicados a humanos, asocia el consumo de sucralosa con la disminución de la sensibilidad a la insulina y la estimulación para la liberación del GLP-1 (péptido similar al glucagón), sin embargo, aún son resultados inconclusos.

Seguridad y toxicidad de la sucralosa:

Estudios indican que el consumo de sucralosa en hombres no interfiere en la utilización de la sacarosa, es decir, no estimula la secreción de insulina. La sucralosa no ejerce genotoxicidad, lo que indica que no hay evidencia que la sucralosa sea considerada un producto con potencial carcinogénico, no representa neurotoxicidad ni alteraciones en el desarrollo fetal o en la fertilidad. Puesto lo siguiente, se considera a la sucralosa como un edulcorante artificial no nutritivo seguro para el consumo por el ser humano. Sin embargo, en los últimos años se han relacionado efectos metabólicos en el consumo de los ENN, abriendo un espacio para la investigación con la intención

de clarificar los efectos de estos a fin de promover un consumo responsable por parte de la población, sobre todo en pacientes con obesidad, sobrepeso y diabetes.

Aspectos nutricionales de la sucralosa:

Presenta una alternativa en la sustitución de azúcares simples y por tanto en el aporte de calorías provenientes de esta, siendo empleada en las preparaciones y productos que buscas reducir la ingesta calórica en personas que viven con obesidad, diabetes u otra condición en la que se deba limitar la ingesta de carbohidratos simples, sin limitar la palatabilidad de estos. Sin embargo, queda en duda si el consumo de forma elevada y regular de sucralosa siga siendo segura a nivel metabólica y no genere alteraciones en el organismo, por tanto, es importante analizar la relación de los ENN, específicamente la sucralosa y su relación con la microbiota intestinal. (18)

La sucralosa se ha analizado directamente en conjunto con las concentraciones de polipéptido inhibidor gástrico, GLP-1, glucosa, la insulina y la velocidad de vaciamiento gástrico, dando como resultado, que esta no representa una posible causa de alteración en las concentraciones de las hormonas intestinales, insulina y glucosa, sin embargo, en estudios in vitro donde se analizan las concentraciones de GLP-1 si se encuentran elevadas, por tanto sigue siendo inconclusa con respecto al metabolismo de los humanos.

El estudio del consumo de la sucralosa en los últimos años, la ha correlacionado junto con la sacarina en el desarrollo de alteraciones y modificaciones en el cambio de la microbiota intestinal, a pesar de ser escasamente metabolizado por las bacterias intestinales.

Las regulaciones sobre el uso de sucralosa en México establecidos por la Secretaria de Salud señala en la siguiente tabla su usos y dosis máximas admitidas en alimentos y bebidas:

Tabla 3: Edulcorantes con IDA establecida.(19)

Sinónimos: 1,6-Dicloro-1,6-dideoxi-beta-D-fructofuranosil-4-cloro-4-deoxi-alfa-D-galactopiranosido. 4,1',6'-Triclorogalactosacarosa	
Categoría de alimentos	Límite máximo
Dulces a base de leche	250 mg/kg
Cereales para desayuno	1,000 mg/kg
Helados, sorbetes y bases para helados	320 mg/kg
Leche, saborizada, formula láctea saboriza y producto lácteo combinado saborizado/aromatizado	300 mg/kg
Bebidas saborizadas no alcohólicas, congelados, polvos, concentrados y concentrados de manufactura	300 mg/kg
Postres a base de cereales	250 mg/kg

MICROBIOTA INTESTINAL

El cuerpo humano está habitado por trillones de organismos simbióticos, siendo su mayoría encontrados en el tracto gastrointestinal, principalmente en el intestino grueso, se conoce como microbiota intestinal y ejercen una simbiosis en el metabolismo y proceso digestivo del hospedador. La microbiota intestinal está compuesta por muchos microorganismos, incluidos las bacterias, levaduras, fagos y protistas. Se puede además mencionar el sinónimo microbioma intestinal. Los microorganismos que habitan el tubo digestivo pueden ser beneficiosos o patógenos. Aquellos efectos benéficos incluyen el mantenimiento de la integridad del tubo digestivo, y así fomentar las funciones digestivas, así como la integridad de la función de la barrera de la mucosa intestinal sana. Permite la síntesis de nutrientes como son el folato, biotina, vitamina K, triptófano, entre otros, digestión de la fibra insoluble para generar ácidos grasos de cadena corta, los cuales sirven como combustible para los enterocitos. La microbiota intestinal además puede ejercer efectos inmunomoduladores. Por lo tanto, una microbiota sana está compuesta mayormente por bacterias benéficas presentes en el intestino. Se conoce con el termino de eubiosis cuando la microbiota se encuentra en estado “normal” o en equilibrio, siendo disbiosis el termino contrario, para relacionar el desbalance de esta.(20)

La composición de la microbiota intestinal es única en cada individuo, va a depender de factores como el tipo de nacimiento (cesárea o parto natural), lactancia materna o alimentación por formulas infantiles de inicio, tipo de alimentación principalmente durante los primeros dos años, exposición a fármacos (antibióticos), además esta llegar a modificarse a lo largo de cada etapa de vida (infancia, adolescencia, adultez, senectud), por lo tanto, puede adaptarse a condiciones ambientales en que se encuentre el hospedador, como es la actividad física, el consumo de alcohol o tabaco, hábitos sedentarios, la dieta, el peso, el manejo del estrés, la calidad de sueño y su cantidad. (21)

En el intestino de un humano sano comprende 2172 especies de bacterianas identificadas hasta el momento. Se han establecido la presencia de alrededor de 600,000 genes microbianos, superando el número de genes que conforman el genoma humano por dos órdenes de magnitud. Aproximadamente el 90% de las bacterias que componen la microbiota intestinal y el tubo digestivo, son miembros de los *filo Bacteroidetes*, (23%) y *Firmicutes* (grampositivas). El filo *Firmicutes* es un grupo diverso que comprende a bacterias grampositivas de más de 200 géneros diferentes y contenido de ADN bajo en GC. El *filo Firmicutes* contiene géneros relevantes, incluyendo *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* (varias cepas de las cuales son probióticos), y los productores de butirato *Eubacterium*, *Faecalibacterium* y *Roseburia*. El segundo filo más prevalente, los *Bacteroidetes*, comprende bacterias gramnegativas de aproximadamente 20 géneros, de los cuales *Bacteroides*, *Prevotella* y *Xylanibacter* degradan una variedad de glicanos complejos. Otros filos menos abundantes incluyen *Actinobacteria* (3%), *Verrucomicrobia* (2%), *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Tenericutes*, TM7 (1%), y *Cyanobacteria* (1%).¹⁶ El componente vital

está dominado por bacteriófagos. Las levaduras forman una comunidad relativamente poco diversa, se identifican menos de 20 especies en el intestinos de un adulto sano. El conjunto de todos los microorganismos aporta recursos funcionales que se integran en el ecosistema.

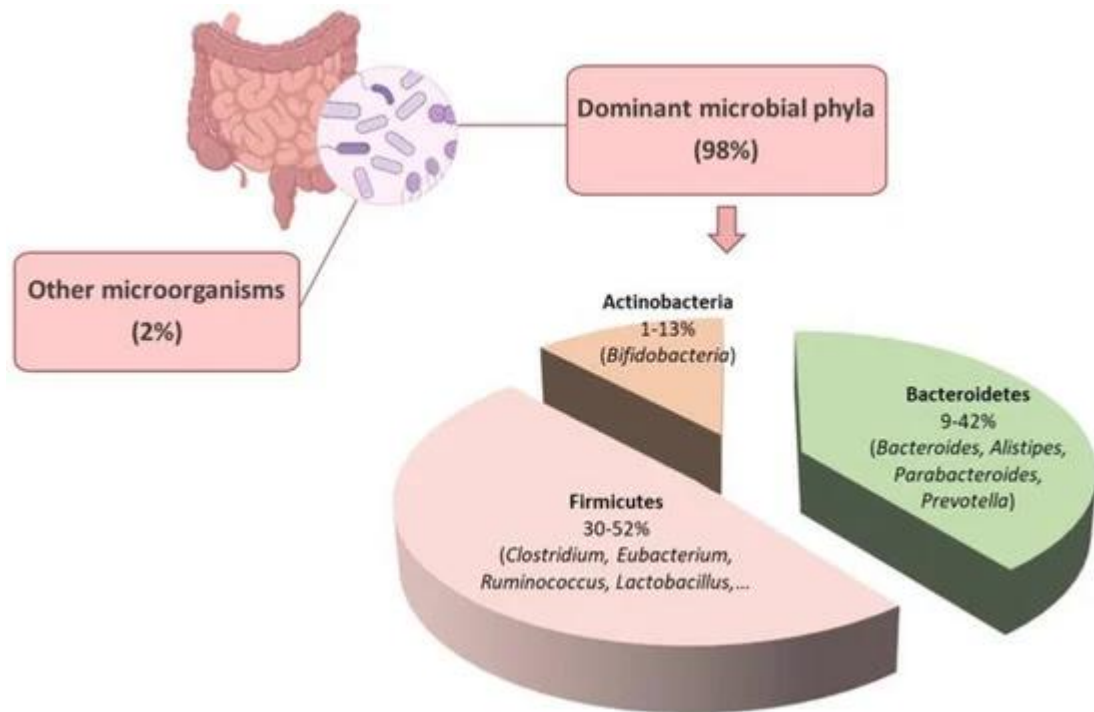


Imagen 2. Composición del filo de la microbiota intestinal. Los filo de bacterias dominantes en tracto gastrointestinal son Bacteroidetes, Firmicutes y Actinobacteria, que representan aproximadamente el 98% de la población total. Tomada de Conz et al. Rev Nutrients 2023(7).

Las variaciones entre el número de bacterias presentes en el intestino se observan de individuo a individuo, siendo una base o “core microbiota”, las cuales son estables en las personas, así como presentarse la adaptación al huésped a lo largo de su vida, y esto se relaciona con alimentación, agua, estilo de vida, exposición a sustancias, inclusive hasta el tipo de nacimiento que tuvo la persona. El balance del ecosistema intestinal es crucial para el mantenimiento de la función psicológica del cuerpo humano, controlar la inflamación, entre otras funciones.

A las alteraciones de la microbiota y la respuesta adversa del hospedero a estos cambios se le ha denominado disbiosis, la cual se ha asociado con afecciones como el asma, enfermedades inflamatorias crónicas, la obesidad, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y enfermedad hepática grasa asociadas a la disfunción metabólica (MASLD por sus siglas en ingles).

Con respecto a las funciones metabólicas que pueden ejercer las bacterias que componen la microbiota, se ha visto que pacientes con hiperinsulinemia e intolerancia

a la glucosa muestran una mayor abundancia intestinal de Firmicutes especialmente *Blautia coccooides*, esta última parece contrarrestar la homeostasis anormal de la glucosa y la insulina en pacientes con síndrome metabólico al producir butirato que contribuye a mantener niveles normales de glucosa en sangre.

Otro miembro importante de los filo Firmicutes con acciones destacadas en la regulación de los niveles de insulina y glucosa son los *Lactobacillus acidophilus*, en donde su consumo se asocia a mejoría en el metabolismo de los carbohidratos en sujetos obesos y pacientes con diabetes tipo 2. Es necesario seguir analizando como el consumo de sucralosa reduce la cantidad intestinal de *Lactobacillus acidophilus* los cuales se pueden ver afectados por el consumo de sucralosa. (22)

Es importante resaltar que estas características permiten que al microbioma intestinal se llegue a considerar un órgano que cumple funciones de homeostasis, así como ser una pieza clave en el desarrollo y cuidado del sistema inmune. Por lo que se ha comprobado que la composición de la microbiota entre los cuales el filo Firmicutes parece desempeñar un papel central en el metabolismo de la glucosa y la insulina.

Las bacterias de la microbiota intestinal poseen enzimas que transforman a los polisacáridos complejos de la dieta, que el intestino humano no puede digerir ni absorber en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente acetato, propionato y butirato. Estos dos primero se absorben por circulación portal y el tercero es empleado por los colonocitos como fuente de energía. Los AGCC pueden ser transportados al hígado para ser usados en la síntesis lipídica. La cantidad de AGCC en el colon y en la sangre son importantes para la inmunoregulación del hospedero.

Los cambios en la microbiota intestinal se han relacionado con la creciente prevalencia de diabetes tipo 2. Además, un conjunto de pruebas demuestra que la microbiota intestinal desempeña un papel en la aparición de enfermedades metabólicas, en parte debido a la liberación de lipopolisacáridos (LPS), que producen una inflamación crónica de bajo grado. Además, la endotoxemia metabólica promovida por bacterias Gram negativas puede activar una respuesta inflamatoria que conduce a la resistencia a la insulina. (20)

Edulcorantes no nutritivos y efectos en la microbiota intestinal

La evidencia que se relaciona con el consumo de ENN y la relación con los cambios en la composición de la microbiota es contradictorio, sin embargo, cuando estos cambios se presentan, es mayor la incidencia de obesidad, síndrome metabólico, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, enfermedades autoinmunes, y alergias, por lo que la disbiosis intestinal ejerce un efecto directo con la aparición de alteraciones en la salud del hospedador. Por lo que representa una nueva área de investigación la asociación del consumo de ENN y las alteraciones en la microbiota intestinal.

Sin embargo, la evidencia de la relación entre el consumo de ENN y cambios en la microbiota puede llegar a ser contradictoria. Se ha relacionado cambios específicos en la microbiota intestinal con enfermedades como obesidad, síndrome metabólico, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, alteraciones del neurodesarrollo, enfermedades autoinmunes y alergias.(23) Por ende el desarrollo de investigaciones en donde se pueda describir como estas modificaciones inducidas más allá de la dieta, sino por el consumo de este tipo de compuesto, ENN, amplía el panorama de investigación y recopilación de evidencia científica para llevar más conocimiento al consumidor.

Se ha asociado la ingesta de sucralosa con el aumento del número de Firmicutes a medida que aumentan la hiperglucemia y la resistencia a la insulina en ratones. En pacientes con hiperinsulinemia e intolerancia a la glucosa muestran mayor abundancia de Firmicutes, especialmente *Blautia coccoides*, los cuales parecen contrarrestar la homeostasis anormal de glucosa y la insulina en pacientes con síndrome metabólico al producir butirato que contribuye a mantener niveles normales de glucosa en sangre.

Se ha visto en modelos aplicados a ratones durante un periodo de 6 meses, que el consumo de sucralosa presenta cambios en las bacterias pertenecientes al grupo de Firmicutes entre los valores de *Blautia coccoides* y *Lactobacillus acidophilus*, los cuales juegan un papel importante en la resistencia a la insulina y el metabolismo de lípidos.

Méndez-García y colaboradores (2023) desarrollaron un ensayo clínico aleatorizado con 40 adultos sanos de entre 18 a 35 años, dividió en dos grupos, uno de control y otro grupo a quienes se les administró 48 mg de sucralosa disuelta en agua, ésta se consumía diez minutos antes del desayuno brindado a los participantes durante 10 semanas, evaluando los posibles cambios en la microbiota intestinal, así como los valores de glucosa e insulina en los participantes. En el análisis se confirmó que el consumo de sucralosa modificó considerablemente la asociación intrínseca de la microbiota intestinal con los valores de glucosa e insulina. (8)

Tabla 3. Análisis de los diferentes estudios realizado a partir del análisis de cambios en la microbiota intestinal y el consumo de sucralosa. Cuadro análisis de la literatura.

Autor y año	Edulcorante	Tipo de estudio	Dosis	Tipo de dieta	Resultado en microbiota	Otros resultados
Wang QP, et al. 2018 (24)	Sucralosa Acesulfame-K Sacarina Rebaudiósido (estevia) A	<i>In vitro</i> y modelo animal (ratones C57BL/6 de 5 semanas)	Modelo animal con adición de sucralosa al 2.5% en el agua de los animales <i>ad libitum</i>	Dieta estándar y dieta alta en grasa (60% Kcal) <i>ad libitum</i>	In vitro todos los ENN mostraron un fuerte efecto bacteriostático sobre <i>Escherichia coli</i> . A las 8 semanas se observó en el modelo animal que la sucralosa incrementó en general los Firmicutes al añadirse a ambas dietas y hubo un incremento en <i>Bifidobacterium</i> con la dieta estándar + sucralosa	Dieta estándar + sucralosa mostró menor peso corporal y aumento en la frecuencia de evacuaciones sin cambios en la ingestión de alimento, calorías o agua
Méndez-García, L., et al., 2022 (8)	Sucralosa	Ensayo clínico abierto	48 mg de sucralosa	Alimentación balanceada	La sucralosa aumentó 3 veces la abundancia relativa de Firmicutes sin afectar Bacteroidetes y actinobacterias	El consumo de sucralosa aumentó la insulina sérica y el área bajo la curva de glucosa en comparación con grupo control
Suez J, et al. 2014 (25)	Sucralosa Aspartame Sacarina	Modelo animal (ratones delgados C57BL/6 de 10 semanas)	Sin especificar. En el experimento 2 dieron 0.1 mg/ml de sacarina, equivalente a la IDA del JECFA (5 mg/kg/d)	Sobres comerciales en el agua (5% sucralosa y 95% glucosa). Experimento 2: dieta alta en grasa (60% Kcal) o dieta estándar	Sólo se analizó con la sacarina al ser el ENN que mostró mayor efecto a las 11 semanas: Incremento de género <i>Bacteroides</i> y orden Clostridiales. Disminución de <i>Lactobacillus reuteri</i> y otros miembros del orden Clostridiales. Sobrerrepresentación de <i>Bacteroides vulgatus</i> y	Incremento significativo de las concentraciones de glucosa para los 3 ENN que se abolió con el uso de antibióticos de amplio espectro

					subrepresentación de <i>Akkermansia muciniphila</i>	
Thomson, P., Santibañez, R., et al. (2019) (22)	Sucralosa	Estudio paralelo, doble ciego y controlado con placebo (34 hombres) edad 18-50, IMC 20-30 kg/m ²	Sucralosa (n 16) Placebo (n 14), 3 veces al día por 7 días, cada capsula contenía 260 mg de sucralosa y 70 gr de carbonato de calcio	Los participantes mantuvieron su patrón de alimentación habitual	La microbiota se mantuvo estable durante la intervención, por lo que no se encontraron cambios significativos en grupo sucralosa vs placebo (carbonato de calcio), sin embargo, la composición bacteriana no se analizó en su totalidad por lo que no se pudieron observar cambios a nivel de géneros y especies de bacterias	No se observaron cambios en la producción de ácidos grasos de cadena corta
Gerasimidis C et al., 2020 (26)	Endulzantes en base al aspartamo, sucralosa, Stevia, 50% IDA (hombres, peso 75 kg)	Cromatografía de gas para el análisis de 13 muestras de microbiota de voluntarios sanos	A la muestra fecal se le añadieron 50% del IDA de edulcorantes artificiales en base al peso de un adulto de 75 kg.	Dieta normal	Sucralosa: modifico la estructura del microbioma Se mantuvo el número de bacterias Aumento <i>Escherichia/Shigella</i>	El índice de Shannon para la alfa diversidad aumentó con el consumo de Stevia

Gerasimidis et al. en 2020 investigaron el efecto de los edulcorantes artificiales en el intestino. Microbioma y capacidad de fermentación de fibras. Para realizar su estudio, fermentaron heces, muestras de 13 voluntarios sanos en cultivos con edulcorantes (aspartamo, sucralosa, edulcorante a base de stevia). Midió la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) mediante cromatografía de gases y caracterizó la composición del microbioma con 16S rRNA secuenciación y reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR). Entre sus resultados destacan encontró que, en comparación con el control, la sucralosa ($p = 0,025$) aumentó significativamente la producción del ácido valérico e indujo de cambios significativos en la estructura de la comunidad del microbioma; utilizando el índice de disimilitud de Bray-Curtis, también aumento la abundancia relativa de especies *Escherichia/Shigella* así como de *Bilophila*. (26)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha planteado el efecto no benéfico en diversas publicaciones sobre el consumo de ENN, viéndose en diversos estudios como el consumo va a modificar la microbiota intestinal y posiblemente relacionarse a alteraciones metabólicas, sin embargo, en investigaciones previas no se ha controlado factores confesores que pudieran intervenir en los desenlaces evaluados. Es necesario establecer la dosis que podría necesitar un adulto sano, en donde el estado nutricional sea favorable al paciente y poder analizar como se encontraba antes del consumo de cierta dosis de ENN y analizar el posible cambio que puede llegar a presentarse en la microbiota intestinal.

La sucralosa es uno de los ENN con mayor consumo en la población como una estrategia para reducir el consumo de azúcares simples en los alimentos diarios, encontrándose presente en diversos productos alimenticios, a pesar de considerarse segura, las actualizaciones científicas pueden indicar lo contrario, por lo que es relevante y necesario conocer los efectos de la sucralosa para poder asegurar su inocuidad y seguir recomendando su consumo.

JUSTIFICACIÓN

Dentro de toda la información que se puede encontrar actualmente sobre las alternativas para la sustitución del consumo del azúcar, es necesario esclarecer la inocuidad y seguridad del consumo de estos, a fin de que los consumidores tengan mayor conciencia y empoderamiento sobre la toma de decisiones a la hora de elegir un ENN. Evaluar la exposición de la sucralosa tomando un tiempo de consumo de más de 30 días, teniendo un grupo comparativo, con un tamaño de muestra suficiente y que no presenten características que predispongan los hallazgos comunes de este tipo de estudios, es decir que la población a incluir presente un peso corporal y estilo de vida adecuado, y que no estén habituadas al consumo de estas sustancias, de tal manera que las alteraciones ante la ingesta de la sucralosa se perciba con mayor facilidad.

Actualmente se ha identificado el rol tan importante que ejerce la microbiota en mantener una salud a través de efectos metabólicos, además se que esta se puede ver afectada por el estilo de vida, por el consumo de cierto tipo de alimentos, medicamentos y ciertos factores exógenos. El papel que puede ejercer la microbiota en el metabolismo de la glucosa, en el control de la inflamación, inclusive en funciones cognitivas se ha descrito en diversas publicaciones, también permitiendo describir las cepas de bacterias específicas que pueden hacer efectos benéficos en la salud como aquellas que en cantidades elevadas propensa la disbiosis intestinal.

Es por lo que establecer como el consumo de sucralosa puede modificar la microbiota y por consecuencia afectar la salud del individuo es importante para que se establezca el consenso informativo adecuado para los consumidores.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué efecto tendrá el consumo del 30% de la IDA de sucralosa durante 30 días en la composición de la microbiota intestinal en comparación con el placebo en adultos aparentemente sanos?

HIPÓTESIS

El consumo del 30% de la IDA de sucralosa durante 30 días en adultos aparentemente sanos genera un aumento significativo en la abundancia relativa de bacterias Gramnegativas como *Bacteroides fragilis* en comparación con el placebo.

OBJETIVOS

Objetivo General

- I. Estimar los cambios en la composición de la microbiota intestinal provocados por el consumo del 30% de la IDA de sucralosa durante 30 días en comparación con el placebo.

Objetivos Específicos

- I. Determinar el cambio en la biodiversidad bacteriana de la microbiota de sujetos sanos a través del índice de Shannon ante la ingestión de sucralosa en comparación con el placebo.
- II. Determinar el cambio en la abundancia relativa de géneros de bacterias en la microbiota intestinal de sujetos sanos ante la ingestión de sucralosa en comparación con el placebo.
- III. Determinar el cambio en la abundancia relativa de especies de bacterias en la microbiota intestinal de sujetos sanos ante la ingestión de sucralosa en comparación con el placebo.

Objetivos Secundarios

- I. Determinar el cambio en las concentraciones de LPS, proteína C reactiva (PCR), IL-6 y TNF- α ante la ingestión de sucralosa en comparación con el placebo.

METODOLOGÍA

I. Diseño del estudio

Ensayo clínico aleatorizado paralelo triple ciego.

El estudio se registró en ClinicalTrials.gov (No. de identificación: NCT06094894).

II. Lugar y tiempo de estudio

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en las instalaciones de la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas (UIEM). Periodo en el que se realizó el estudio: julio 2023 a mayo 2024

III. Población de estudio

Personas aparentemente sanas que acuden al INCMNSZ como acompañantes de pacientes, ex participantes de otros protocolos de investigación o población en general que tenga conocimiento de la investigación a través de diversos medios de difusión (página de internet del INCMNSZ, carteles y/o redes sociales).

❖ Criterios de Selección

➤ Criterios de Inclusión

- a) Ambos géneros.
- b) Tener de 20 a 45 años.
- c) Tener un índice de masa corporal normal (≥ 18.5 y < 25 kg/m²).
- d) Presentar un bajo consumo de ENN (cumplir con los criterios que se establecen en el cuadro de operacionalización de variables dentro de la definición de bajo consumo de ENN).
- e) Insulina plasmática en ayuno < 12 μ U/ml.

➤ Criterios de Exclusión

- a) Presentar cualquier tipo de diabetes o prediabetes.
- b) Tomar medicamentos que interfieran en la sensibilidad a la insulina como metformina, esteroides, terapia de reemplazo hormonal, anticonceptivos orales u otros que a criterio del investigador puedan interferir con el metabolismo de la glucosa.
- c) Haber pasado por un tratamiento con antibiótico en los últimos 3 meses.
- d) Consumir probióticos a través de formas farmacéuticas (cápsulas, polvo, solución, etc.) en los últimos 3 meses.
- e) Tabaquismo.
- f) Presentar algún tipo grave de afección intestinal como enfermedad inflamatoria intestinal, síndromes de malabsorción o resección intestinal.

- g) Presentar alguna enfermedad hepática o renal.
- h) Tener antecedente de cirugía bariátrica.
- i) Embarazo o lactancia.

- Método de aleatorización: se realizó la aleatorización en bloques balanceados diseñando diferentes combinaciones de los tratamientos en bloques de 6 sujetos (4 bloques para el total de 24 participantes) y asignando el orden en que se presentarán dichos bloques a través la página www.randomization.com por un persona externa a la investigación.

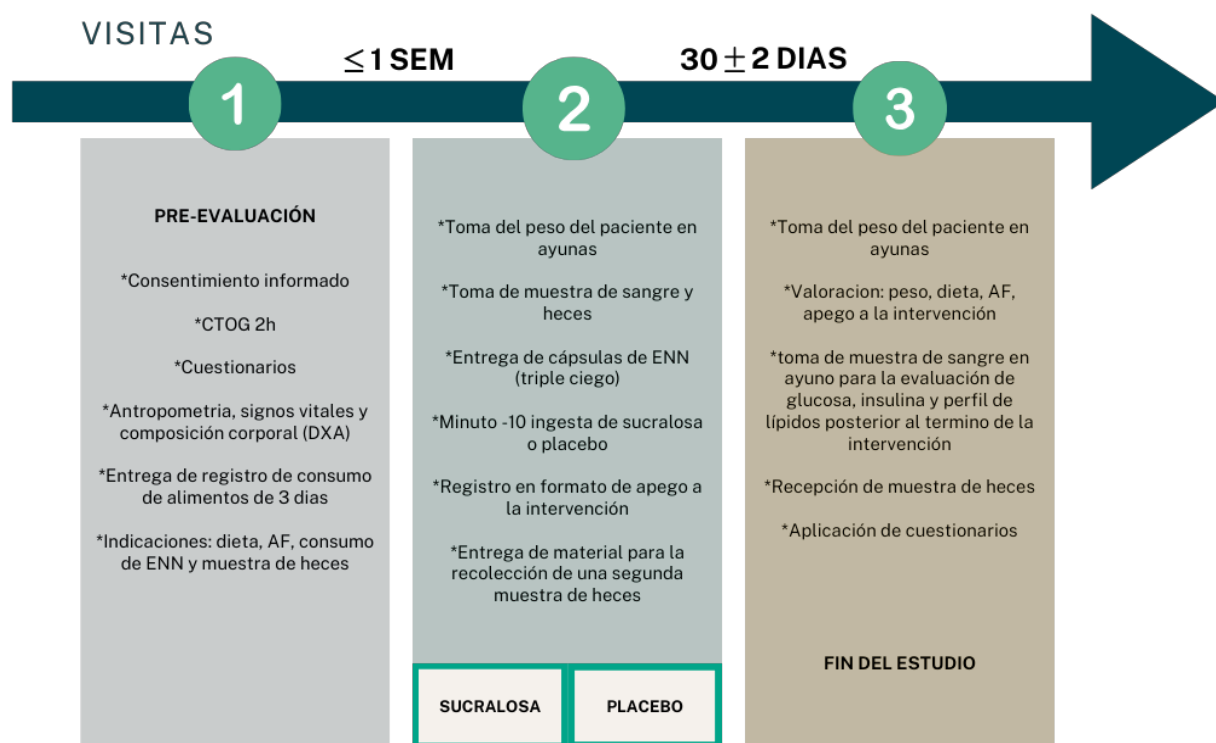
- Método de enmascaramiento de la intervención: se utilizaron cápsulas hechas a base de gelatina que fueron rellenas de sucralosa pura en el grupo de intervención y de almidón de maíz natural en el grupo control. Las cápsulas para ambos grupos tenían la misma apariencia y color; además es una intervención inodora e insabora ya que la disolución y absorción de las cápsulas es a nivel gástrico. En los procedimientos de la visita 3 se explica a profundidad cómo se realizó el cálculo de la dosis establecida de sucralosa o placebo por día.

El placebo (almidón de maíz) no debe de generar ningún efecto en el organismo de los participantes del grupo control, puesto que es una fuente natural de carbohidratos y se consumió a una dosis no significativa (menos de 0.5 g por día).

- Método de ocultamiento de la asignación: los frascos que contenían las cápsulas fueron llenados por la misma persona externa a la investigación que realizó la aleatorización. Cada frasco tenía 96 cápsulas de acuerdo con el grupo asignado y en la etiqueta sólo se indicó el número de participante establecido de manera consecutiva sin indicar a qué grupo pertenecía. Se realizó el cálculo de 96 cápsulas por frasco a razón de que la dosis de sucralosa o placebo se dividió en 3 tomas durante el día y de que el periodo de intervención tuvo una duración de 30 días con un periodo de ventana de ± 2 días, por lo que los participantes ingirieron las cápsulas en un rango de 84 a 96 en total.

-Método de muestreo: no probabilístico por conveniencia.

DIAGRAMA GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN



Descripción de los procedimientos del estudio

a. Visita 1

Se citó a los participantes con un ayuno de 8 a 12 horas con previa invitación y explicación general del protocolo. Se hizo la lectura y descripción completa de la investigación a través de la carta de consentimiento informado (anexo 1) obteniendo la aceptación del participante para su inclusión en el estudio. Se realizó una medición de glucemia capilar y si el valor era $<100 \text{ mg/dL}$ se procedió a realizar la CTOG con carga de 75 g y dos horas de duración. Se midieron las concentraciones de glucosa en los minutos 0 y 120 de la curva, así como las concentraciones de insulina, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad), colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad), creatinina, ácido úrico, ALT (aspartato aminotransferasa) y AST (alanina aminotransferasa) en el minuto 0. La CTOG se hizo para corroborar que los participantes no presentaran diabetes mellitus o intolerancia a los carbohidratos, es decir, sólo los sujetos con glucosa sanguínea menor a 140 mg/dL a las dos horas después de la ingestión de los 75 g de glucosa se citaron a la visita 2 de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) ¹⁷. De igual forma, todos presentaron una concentración de insulina en ayuno $<12 \text{ } \mu\text{U/ml}$ para

continuar en el estudio. Todas las muestras de suero y plasma del estudio se obtuvieron con una centrífuga marca Beckman Coulter modelo SPINCHRON R Centrifuge. La medición de los analitos se realizó con un equipo automatizado Unicel Dx C 600 Synchron Clinical System marca Beckman Coulter en cual se mide la glucosa y el perfil de lípidos (triglicéridos, colesterol total y colesterol HDL). Para la medición de insulina se utilizó un equipo automatizado Beckman Coulter Access 2.

Además, se llevaron a cabo las siguientes actividades con los participantes en la visita 1, registrándose la información obtenida en el formato de recolección de datos (anexo 2):

- Hoja de datos generales (nombre, edad, sexo, fecha de nacimiento, folio, teléfono, correo electrónico, registro en el INCMNSZ si aplica, enfermedades importantes diagnosticadas o padecidas, antecedentes heredofamiliares de diabetes, medicamentos y/o suplementos que se consuman actualmente).
- Aplicación del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos adaptado a productos del mercado mexicano que contienen ENN (anexo 3) para verificar que los participantes cumplieran con los criterios establecidos como “bajo consumo de ENN” (mencionados en el cuadro de operacionalización de variables). Este instrumento fue creado en un estudio previo realizado en México para cuantificar el consumo de ENN (27), teniendo validez de apariencia y de contenido; además, se evaluó la confiabilidad de este cuestionario para medir los mg/día consumidos de ENN obteniendo un coeficiente de correlación intraclase (CCI) de 0.94 [IC 95% 0.88-0.97; $p < 0.001$] para la concordancia interobservador y un CCI de 0.82 [IC 95% 0.56-0.93, $p < 0.001$] para la concordancia intraobservador. Para el presente estudio se actualizó la lista de productos existentes en el 2019.
- Aplicación del cuestionario de actividad física creado por la Universidad de Laval. Este instrumento está validado para población mexicana con un coeficiente de correlación intraclase de 0.86 para medición del gasto energético y además se considera una prueba sensible para detectar cambios ($p = 0.01$) (anexo 4) (28).
- Registro de la presión arterial y frecuencia cardíaca con baumanómetro digital automático de brazo marca OMRON® modelo HEM-781INT.
- Estudio de composición corporal mediante equipo de absorciometría con rayos X de doble energía (DXA, por sus siglas en inglés Dual X-ray Absorptiometry) marca General Electric® modelo Lunar Prodigy Advance con instalación del software Encore 16.10.
- Estudio de composición corporal mediante equipo de análisis de impedancia bioeléctrica de 8 puntos marca SECA® modelo mBCA 514.
- Toma de mediciones antropométricas (peso, talla y perímetro de cadera) mediante la técnica de ISAK [International Society for the Advancement of Kinanthropometry] y para la circunferencia de cintura de acuerdo con la

Norma Oficial Mexicana 043 [NOM-043-SSA2-2012]. Se utilizó una báscula mecánica con estadímetro marca SECA® modelo 700 con capacidad de 220 kg y precisión de 50 g para el peso corporal y un alcance de medición de 60 a 200 cm para la estatura; además de una cinta métrica metálica marca LUFKIN® Executive Thinline modelo W606PM con una extensión de 2 m para la medición de las circunferencias.

- Peso: el sujeto debe estar con el mínimo de ropa posible. Se debe comprobar que la báscula parte de cero y el sujeto permanece de pie viendo al frente y relajado en el centro de la báscula sin apoyo y con su peso distribuido equitativamente en ambos pies.
- Talla: el sujeto debe permanecer de pie con talones juntos. Los talones, glúteos y parte superior de la espalda en contacto con la escala y la cabeza en el plano de Frankfort (cuando el orbitale está en el mismo plano horizontal que tragion). Se debe hacer una inspiración o el antropometrista realizar una tracción para asegurar que se está midiendo la estatura máxima.
- Circunferencia de cintura: el sujeto adopta posición relajada, de pie y con brazos cruzados en el tórax y se le pide que se haga una inspiración para localizar la décima costilla, la medición se toma al final de una espiración normal en el punto medio entre el borde lateral costal inferior y la parte superior de la cresta ilíaca, perpendicular al eje longitudinal del tronco.
- Circunferencia de cadera: el sujeto en posición relajada, de pie, con brazos cruzados sobre tórax. Los pies del sujeto deben permanecer juntos y los músculos de los glúteos relajados. El antropometrista se coloca al lado del sujeto y asegurarse que la cinta esté colocada horizontalmente en el lugar adecuado. La medición se realiza en el perímetro de los glúteos a nivel de la prominencia posterior máxima, perpendicular al eje longitudinal del tronco.

Al finalizar todos los procedimientos de la visita 1, se le entregó al participante un registro de consumo de alimentos de 3 días (2 días entre semana y un día de fin de semana) que llenó y entregó en la visita 2, de esta forma se evaluaron los hábitos de alimentación basales. Todos los registros de alimentación recolectados durante el seguimiento de los sujetos se analizaron mediante el Food Processor Nutrition Analysis Software® versión 11.4.412, ESHA Research 2016.

Se les pidió a todos los participantes que no modificaran sus hábitos de alimentación y actividad física que practicaban normalmente, tal y como se registró en los cuestionarios que se aplicaron en esta visita, esto para no modificar su peso corporal y de esta forma controlar algunos de los factores que puedan interferir en los desenlaces evaluados. Aunado a esto, a pesar de que los participantes presentaban un bajo consumo de productos con ENN, se les pidió que desde su inclusión en el estudio no consumieran ninguna fuente de ENN hasta la finalización de las visitas y se les

proporcionó una lista actualizada de productos del mercado mexicano que contienen ENN para que pudieran identificarlos.

Se les entregó el material necesario para la recolección de la muestra basal de heces (hielera de unicel, tubo para recolección de muestra, gel para mantenimiento de la temperatura en refrigeración y guantes de látex). Además, se les explicó paso por paso el proceso para la obtención de la muestra a través de una infografía que se llevaron a casa.

b. Visita 2

Se cito al participante a las 8:00 am con un ayuno de 8 a 12 horas, se registró el peso del participante y se le pidió que entregara el registro de consumo de alimentos de 3 días que se le dio en la visita 1 para evaluar la ingestión dietética basal. El tiempo transcurrido entre la visita 1 y 2 fue menor o igual a una semana. A la llegada del sujeto, se le pidió que entregara la hielera que se le brindó en la visita anterior, para almacenar de forma adecuada la muestra de heces recolectada. Se procedió a tomar las muestras de sangre en un tubo de 6 ml para la medición de PCR, LPS, IL-6 y TNF- α en suero.

Se le entregó a cada participante el frasco correspondiente a su número de folio que contenía las cápsulas que debía de consumir durante todo el periodo de intervención de acuerdo con el grupo al que fue asignado (ni el investigador, ni el participante, ni la persona encargada del análisis estadístico del estudio sabían a qué grupo pertenecían los participantes). La dosis de sucralosa que se dio correspondía aproximadamente al 30% de la IDA de sucralosa establecida por el JECFA (15 mg/kg/día). Se estimó la media del 30% de la IDA de sucralosa en los sujetos que participaron en nuestro estudio anterior ($n=66$) y que tenían las mismas características de los participantes que se incluyeron en este estudio. El promedio resultó en 261.2 ± 38.3 mg, por lo que se decidió dar una dosis diaria de 270 mg dividida en 3 tomas. Cada toma correspondía a 1 cápsula que contenía 90 mg de sucralosa o placebo y que debía de ingerirse 10 minutos antes de cada comida principal (desayuno, comida y cena).

Además, se entregaron 6 cápsulas extras para cubrir 2 días más en caso de que la visita 3 no se pudiera programar exactamente a los 30 días, dejando una ventana de ± 2 días entre las visitas (los participantes no sabían que se les estaban entregando más cápsulas de las correspondientes y esto permitió confirmar la veracidad de su registro de consumo de cápsulas).

Se les pidió a los participantes que registraran en el formato de apego a la intervención, las cápsulas ingeridas en cada tiempo de comida y los síntomas experimentados relacionados con el consumo de las cápsulas durante la intervención.

Se les volvió a explicar a los participantes la importancia de no modificar su peso corporal, sus hábitos de alimentación y actividad física; así como de no consumir otros productos que contuvieran ENN. Se les entregó un registro de consumo de alimentos de 3 días (2 días entre semana y 1 de fin de semana) para que fuera llenado durante todo el mes del periodo de intervención y así evaluar si hubo cambios o no en la alimentación.

Se les entregó nuevamente el material necesario para la recolección de la muestra final de heces tal y como se les dio y explicó en la visita 1 para la muestra basal. Esta muestra se entregó en la visita 3.

Se mantuvo contacto vía telefónica con los participantes a la mitad del periodo de intervención (día 15) para llevar un seguimiento acerca de su estado de salud, apego a la intervención, resolver dudas sobre los formatos que debían de llenar y recordarles acerca de la siguiente visita.

c. Visita 3

Se cito al participante a las 8:00 am con un ayuno de 8 a 12 horas, se registró el peso del participante y se le pidió que se entregara el registro de consumo de alimentos de 3 días que se le dio en la visita 1 para evaluar la ingestión dietética basal. El tiempo transcurrido entre la visita 2 y 3 fue de 30 ± 2 días.

Los participantes entregaron a su llegada la hielera que se le brindo en la visita anterior para almacenar de forma adecuada la muestra de heces recolectada. Se les pidió a los participantes que entregaran el formato de apego a la intervención y el registro de consumo de alimentos de 3 días para evaluar los cambios en los hábitos de alimentación; estos formatos fueron revisados en ese momento por un licenciado en nutrición para verificar que el participante registró las cantidades, ingredientes y alimentos adecuadamente. También se recolectaron las muestras para cuantificar las concentraciones finales de todos los marcadores de inflamación (LPS, PCR, IL-6 y TNF- α).

La metodología para el procesamiento de las muestras de heces necesaria para el análisis de la microbiota intestinal se describe a continuación:

1. Las muestras se recolectaron en frío y se almacenaron alícuotas de 180-220 mg en tubos de microcentrífuga de 1.5 ml con una balanza analítica electrónica marca OHAUS® modelo Explorer. Si la muestra era líquida, se pipeteó 220 μ l en el tubo de microcentrífuga. Se añadió 1 ml de RNAlater (QIAGEN®) para almacenarse en congelación a -80°C hasta su análisis. Se realizó la extracción de ADN (ácido desoxirribonucleico) de manera paulatina conforme se fueron recolectando las muestras.
2. La extracción de ADN se hizo con el kit QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit (QIAGEN®). Todos los pasos que incluyeron centrifugación se llevaron a

cabo a temperatura ambiente (15-25°C) y a 14,000 rpm con una microcentrífuga marca Hettich® modelo MIKRO 220R.

3. Se trasladó la muestra descongelada a un nuevo tubo de microcentrífuga de 2 ml sin el RNAlater que contenía y se añadió 1.6 ml de Buffer ASL a cada muestra. Se vortexeó hasta que la muestra se viera homogénea con vórtex marca Scientific Industries® modelo GENIE
4. Se centrifugó la muestra a la velocidad máxima por un minuto para disolver todas las partículas de la muestra.
5. Se pipeteó 1.4 ml del sobrenadante en un nuevo tubo de microcentrífuga de 2 ml y se descartó el restante.
6. Se agregó una pastilla InhibitEX a cada muestra y se vortexeó inmediata y continuamente por un minuto o hasta que la pastilla se encontrara totalmente suspendida. Se incubó por un minuto a temperatura ambiente (15-25°C) para permitir que los residuos se absorban en la matriz InhibitEX.
7. Se centrifugó la muestra a la velocidad máxima por tres minutos para sedimentar y compactar los residuos unidos a la matriz InhibitEX. En algunos casos puede incrementarse el tiempo de centrifugado hasta seis minutos. Se consideró el no procesar más de 12 muestras a la vez.
8. Inmediatamente después de que se detuvo la centrífuga, se pipeteó todo el sobrenadante (0.7 ml aproximadamente) en un nuevo tubo de microcentrífuga de 1.5 ml y se descartó el residuo. Se centrifugó la muestra a máxima velocidad por tres minutos.
9. Pipetear 25 µl de proteinasa K en un nuevo tubo de microcentrífuga de 2 ml.
10. Pipetear 600 µl del sobrenadante del paso 7 en el tubo de microcentrífuga de 2 ml que contiene la proteinasa K.
11. Se añadió 600 µl del Buffer AL y se vortexeó por 15 segundos. No se debe de añadir la proteinasa K directamente con el Buffer AL.
12. Se incubaron las muestras a 70° C por 10 minutos. Puede realizarse con un baño de agua caliente o con un calentador de bloque de laboratorio electrónico (Thermoblock marca Lab-Line Instruments Inc® modelo 2044).
13. Se añadió 600 µl de etanol al 96-100% para promover la lisis y se mezcló utilizando el vórtex.
14. Se etiquetó una nueva columna de centrifugado QIAamp en un tubo colector de 2 ml y se aplicó cuidadosamente 600 µl de la solución de lisado celular del paso 12 a la columna de centrifugado sin mojar el borde. Cerrar la tapa y centrifugar a máxima velocidad por un minuto. Se pasó la columna de centrifugado QIAamp a un nuevo tubo colector de 2 ml y se descartó el tubo que contenía el filtrado.
15. Cuidadosamente se abrió la columna de centrifugado QIAamp, se aplicó una segunda alícuota de 600 µl del lisado celular y se centrifugó a máxima velocidad por un minuto. Se colocó la columna de centrifugado QIAamp en un nuevo tubo de colector de 2 ml y se descartó el tubo con el filtrado.

16. Se repitió el paso 14 con la tercera alícuota del lisado celular en la columna de centrifugado QIAamp.
17. Cuidadosamente se abrió la columna de centrifugado QIAamp y se añadió 500 µl del Buffer AW1. Cerrar la tapa y centrifugar a máxima velocidad por un minuto. Se colocó la columna de centrifugado QIAamp en un nuevo tubo colector de 2 ml y se descartó el tubo que contenía el filtrado.
18. Cuidadosamente se abrió la columna de centrifugado QIAamp y se añadió 500 µl del Buffer AW2. Cerrar la tapa y centrifugar a máxima velocidad por tres minutos. Se descartó posteriormente el tubo que contenía el filtrado.
19. Se colocó la columna de centrifugado QIAamp en un nuevo tubo colector de 2 ml y se descartó el otro tubo colector utilizado. Se centrifugó a máxima velocidad por un minuto. Este paso ayuda a eliminar la posibilidad de que existan residuos del Buffer AW2 en la columna.
20. Se transfirió la columna de centrifugado QIAamp a un nuevo y etiquetado tubo de microcentrífuga de 1.5 ml. Cuidadosamente se abrió la columna y se pipeteó 100 µl del Buffer AE directamente en la membrana QIAamp. Cerrar la tapa e incubar por 30 minutos a temperatura ambiente (15-25°C). Posteriormente, se centrifugó a máxima velocidad por un minuto para promover la separación del ADN.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se recolectaron, almacenaron y en el paquete estadístico SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) por IBM® para Windows, versión 25.0.

Se analizó la distribución de las variables cuantitativas por grupo de estudio (A o B) con un tamaño de muestra de 12 sujetos por grupo y utilizando la prueba de Shapiro-Wilk. Se describieron las características basales por grupo de estudio expresadas en medias y desviaciones estándar para las variables de distribución normal y en medianas y rangos intercuartiles para las variables de libre distribución. Las variables cualitativas se describieron con frecuencias y porcentajes.

Para comparar las características basales entre los grupos se utilizó la prueba t-student para las variables paramétricas y U de Mann-Whitney para las no paramétricas. La comparación de las variables cualitativas se realizó con la prueba chi cuadrada o exacta de Fisher según sea apropiado.

En este caso, no fue necesario realizar un análisis por protocolo y un análisis por intención a tratar, ya que todos los participantes de este estudio en ambos grupos cumplieron con los criterios de apego adecuado (cumplimiento $\geq 80\%$ en cuanto al consumo total de cápsulas y persistencia ≥ 25 días en cuanto a los días en que fueron consumidas las cápsulas durante el periodo de intervención).

Las diferencias entre la medición basal y final de las variables de desenlace por cada grupo de estudio se analizaron con la prueba t-pareada para las variables paramétricas o la prueba de Wilcoxon para las variables no paramétricas.

Se calcularon los porcentajes de cambio para todas las variables de desenlace y se compararon las diferencias entre los grupos con las pruebas t-student o U de Mann-Whitney, según correspondiera.

En todos los casos se consideró como un hallazgo estadísticamente significativo cuando el valor de p fuera menor a 0.05.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de investigación fue sometido a evaluación y aprobado el 9 de julio de 2018 por el Comité de investigación y el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con número de referencia asignado 2635 (anexo 1) El estudio se apegó a las normativas de la declaración de Helsinki y se rigió por los principios éticos universales de respeto a las personas, beneficencia y justicia. Todos los investigadores participantes contaban con la certificación que otorga la oficina para investigaciones extrainstitucionales de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América para la protección de los participantes humanos de la investigación y que capacita acerca de las buenas prácticas clínicas.

Se explicaron los diferentes procedimientos que se iban a realizar durante las seis visitas de la investigación, la cantidad de sangre que se obtendría y las posibles molestias que se podrían presentar derivadas de las canalizaciones que se requerían. Todo esto para obtener el consentimiento informado por parte de todos los participantes (anexo 1).

De acuerdo al artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México, el estudio se clasificó como investigación con riesgo mayor que el mínimo, ya que a pesar de que se cumplen con los criterios de investigación con riesgo mínimo (extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml en dos meses), la pruebas realizadas en el estudio involucraron la administración intravenosa de glucosa, insulina y los trazadores (. Para efectos de esta investigación, la obtención de muestras sanguíneas no se realizó más de una vez a la semana y la cantidad de sangre obtenida durante todo el estudio fue menor a los 450 ml establecidos por el reglamento.

RESULTADOS:

Se evaluaron a 44 sujetos para ser seleccionados como participantes en el estudio, de los cuales 20 se excluyeron por distintas razones. En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo que explica el proceso de selección de los participantes de acuerdo con las guías CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) para ensayos clínicos. Se incluyeron a 24 sujetos de acuerdo al tamaño de muestra calculado que fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos del estudio: 12 en el grupo de intervención (sucralosa) y 12 en el grupo control (placebo). Sólo se tuvo una pérdida de seguimiento en el grupo de intervención, no obstante, esta pérdida no excede del 20% añadido al tamaño de muestra para probables pérdidas. Este participante asistió a la medición inicial de las variables de resultado (visitas 2 y 3) y está incluido en la descripción de las características basales de la población de estudio, sin embargo, por el motivo que se muestra en la figura 1, no pudo regresar a la medición final después del periodo de intervención (visitas 4, 5 y 6).

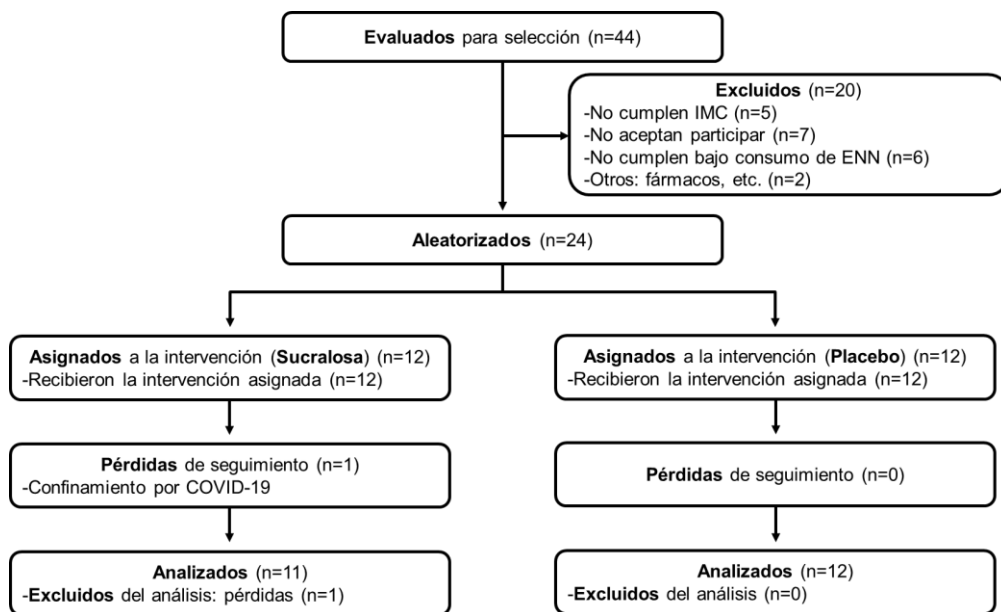


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los participantes del estudio. IMC: índice de masa corporal; ENN: edulcorantes no nutritivos; COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019.

En la tabla I se muestran las características basales de los participantes del estudio. Se reclutaron a 6 mujeres y 6 hombres en cada uno de los grupos (50.0% de cada uno de los sexos en ambos grupos) con una mediana de edad de 24 años en ambos grupos y un IMC de 22.5 ± 1.7 kg/m² en el grupo placebo y de 21.4 ± 1.8 kg/m² en el grupo sucralosa. De manera general, en la tabla I se puede observar que todas las variables antropométricas, bioquímicas y clínicas de la población se encuentran en rangos

considerables como normales, lo que quiere decir, que se pueden considerar a los participantes del estudio como población aparentemente sana. Ninguno de los sujetos incluidos tiene antecedentes de diabetes mellitus en familiares de primer grado. Sólo tres participantes reportaron consumir ocasionalmente antiinflamatorios no esteroideos y ninguno reportó consumir ni antiácidos ni laxantes o fibras para el estreñimiento.

Se realizó la comparación entre grupos en todas las características basales consideradas y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables ($p \geq 0.05$), por lo que se concluye que hubo homogeneidad entre los grupos de estudio.

El apego al consumo de las cápsulas fue alto en ambos grupos, con un promedio del 95.4% en cuanto al consumo de cápsulas del total que se otorgaron en el grupo placebo y del 93.3% en el grupo sucralosa. En la figura 2 se muestra que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la adherencia en ambos grupos ($p=0.21$). Todos los participantes obtuvieron satisfactoriamente ambos criterios de buena adherencia (cumplimento y persistencia, como se explica en la sección de análisis estadístico), por lo que no fue necesario realizar un análisis por protocolo. El consumo en promedio de sucralosa fue de 245.7 ± 16.0 mg/día, lo que corresponde al $27.9 \pm 3.2\%$ de la IDA de los participantes en este grupo acorde al JECFA. El periodo de intervención tuvo una duración en ambos grupos de 29.7 días en promedio.

Tabla I. Características basales de la población de estudio.

	Grupo Placebo (n=12)	Grupo Sucralosa (n=12)	p*
Sexo: mujer, n (%)	6 (50%)	6 (50%)	1.00
Edad, años	24.5 [23.0-25.7]	24.0 [22.2-25.0]	0.34
Peso, kg	64.4 ± 11.0	59.1 ± 8.2	0.20
Talla, m	1.68 ± 0.10	1.66 ± 0.10	0.55
IMC, kg/m ²	22.5 ± 1.7	21.4 ± 1.8	0.15
Cintura, cm	75.7 ± 6.1	73.1 ± 7.4	0.36
Cadera, cm	95.3 ± 5.4	93.8 ± 4.3	0.49
ICC	0.79 ± 0.05	0.77 ± 0.06	0.49
Grasa corporal DXA, %	27.5 ± 7.6	31.1 ± 4.8	0.18
MLG DXA, kg	47.5 ± 11.7	41.6 ± 7.6	0.14

Grasa visceral DXA, g	240 [139-311]	219 [126-342]	0.67
TAS, mmHg	109.2 ± 10.0	109.4 ± 9.7	0.96
TAD, mmHg	69.7 ± 6.3	70.4 ± 7.3	0.81
FC, lpm	71.7 ± 8.3	75.2 ± 13.8	0.46
Actividad Física, Kcal/día	2,678 ± 604	2,453 ± 436	0.30
Energía consumida, Kcal/día	1,669 ± 280	1,538 ± 324	0.31
Ingestión de HC, %Kcal	42.2 ± 10.8	43.8 ± 6.6	0.68
Ingestión de proteína, %Kcal	21.7 ± 6.1	21.3 ± 4.4	0.86
Ingestión de lípidos, %Kcal	35.6 ± 7.7	34.9 ± 6.6	0.82
Ingestión de azúcares, %Kcal	10.0 ± 5.0	8.6 ± 3.8	0.47
Glucosa en ayuno, mg/dL	87.8 ± 4.8	87.3 ± 6.3	0.83
Glucosa 2 h CTOG, mg/dL	89.0 ± 18.0	86.9 ± 17.2	0.77
Insulina en ayuno, mU/L	5.8 ± 1.8	6.8 ± 2.2	0.25
HOMA-IR	1.26 ± 0.41	1.47 ± 0.57	0.26
Colesterol total, mg/dL	170.0 ± 32.1	171.6 ± 22.0	0.88
Colesterol LDL, mg/dL	99.2 ± 19.6	101.2 ± 18.0	0.79
Colesterol HDL, mg/dL	53.5 ± 15.9	52.9 ± 12.6	0.92
Triglicéridos, mg/dL	86.4 ± 35.2	87.4 ± 31.3	0.94
Ácido úrico, mg/dL	4.8 ± 0.9	5.0 ± 1.3	0.55
Creatinina, mg/dL	0.89 ± 0.20	0.78 ± 0.13	0.15

Datos expresados como medias ± desviación estándar o medianas [rangos intercuartiles] de acuerdo a la distribución de las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se describen en frecuencias y (porcentajes). IMC: índice de masa corporal; ICC: índice cintura cadera, DXA: absorciometría de rayos X de energía dual; MLG: masa libre de grasa; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; FC: frecuencia cardiaca; HC: hidratos de carbono; CTOG: curva de tolerancia oral a la glucosa, HOMA-IR: homeostasis model assessment insulin resistance; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad. *Pruebas estadísticas para las diferencias: t-student para variables paramétricas, U de Mann-Whitney para no paramétricas y chi cuadrada para cualitativas.

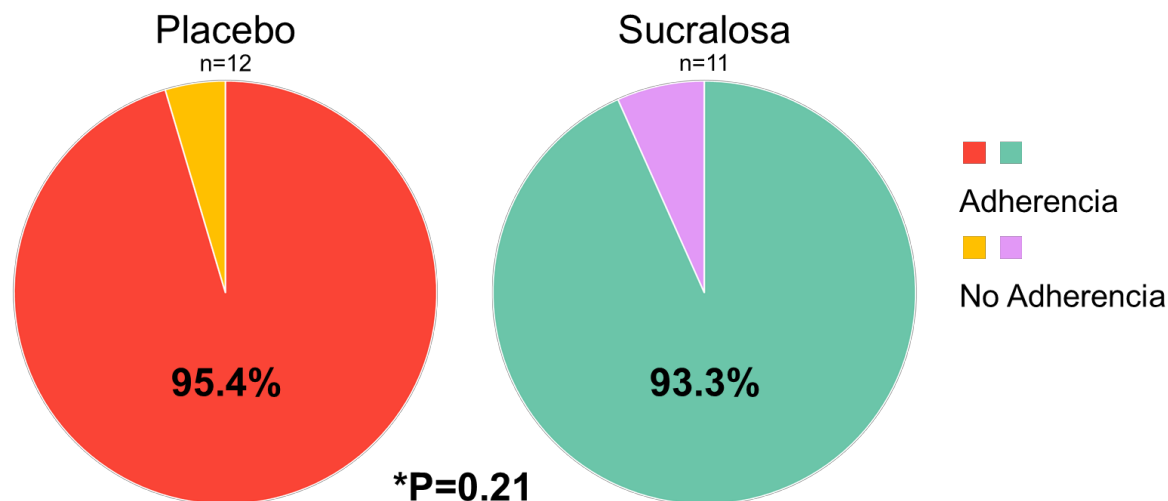


Figura 2. Porcentaje de adherencia en el consumo de capsulas en ambos grupos.
 *Prueba estadística para las diferencias: t-student.

Respecto a los efectos de la sucralosa en la microbiota intestinal, se analizó la biodiversidad bacteriana (heterogeneidad de una comunidad en base al número de especies presentes y su abundancia relativa) con el índice de Shannon, observándose una reducción significativa después del consumo de la sucralosa como se muestra en la figura 3 ($p < 0.0002$), sin detectarse cambios en el grupo placebo ($p = 0.2369$).

En la figura 4, se representa la composición de la microbiota intestinal por phylums, géneros y especies de bacterias a través del porcentaje de abundancia relativa antes y después de la intervención en ambos grupos. Al comparar la composición de la microbiota intestinal en el estado basal entre los grupos, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p \geq 0.05$).

Posterior al periodo de intervención, en el grupo sucralosa se observó un aumento significativo en la abundancia relativa de los géneros *Anaerostipes* ($p = 0.03$), *Bacteroides* ($p = 0.03$) y *Odoribacter* ($p = 0.04$); al igual que una reducción significativa de los géneros *Prevotella* ($p < 0.01$), *Desulfovibrio* ($p < 0.01$) y *Lachnospira* ($p = 0.01$).

Respecto a la abundancia relativa por especies de bacterias, en el grupo sucralosa se detectó un aumento estadísticamente significativo de *Bacteroides fragilis* ($p < 0.01$), *Bacteroides plebeius* ($p = 0.02$), *Bacteroides uniformis* ($p = 0.02$), *Prevotella stercorea* ($p = 0.01$); así como una disminución significativa de *Ruminococcus bromii* ($p < 0.01$), *Ruminococcus gnavus* ($p < 0.01$), *Ruminococcus flavefaciens* ($p = 0.02$), *Coprococcus*

eutactus ($p=0.01$), *Butyricicoccus pullicaecorum* ($p=0.02$), *Faecalibacterium prausnitzii* ($p=0.02$) y *DeFluviitalea saccharophila* ($p=0.04$).

En el grupo placebo no se detectaron cambios estadísticamente significativos al finalizar la intervención en la abundancia relativa de ningún género o especie de bacterias en comparación con el estado basal ($p \geq 0.05$).

Aunado a esto, al realizar el análisis discriminante lineal para hacer una predicción de la probabilidad de ver este efecto de acuerdo a la asignación de ambas intervenciones, no se encontraron efectos significativos asociados al grupo placebo y, en el grupo de sucralosa, se observó un incremento significativo ($p < 0.05$) de *Bacteroides fragilis*, al igual que una disminución ($p < 0.05$) de *Ruminococcus bromii* y *Faecalibacterium prausnitzii* como se muestra en la figura 5.

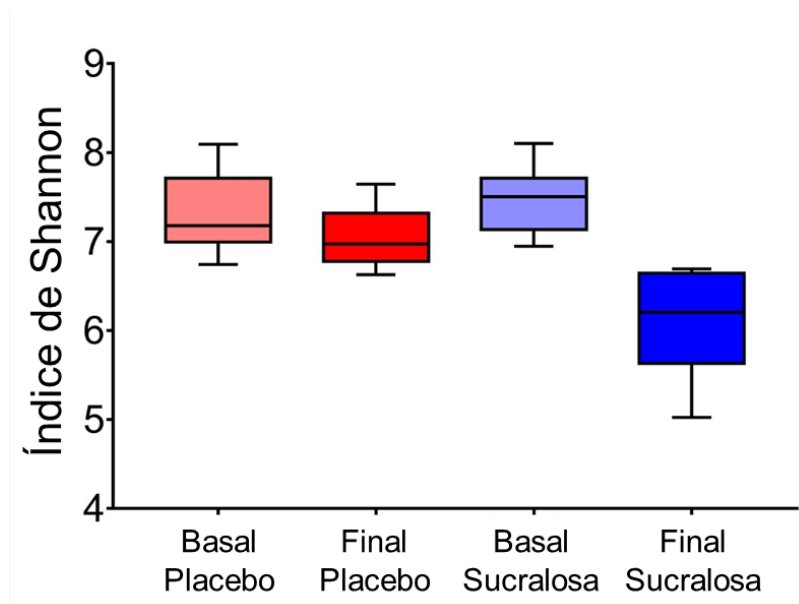


Figura 3. Cambios en el índice de Shannon después del consumo de capsulas con placebo o sucralosa durante 30 días.

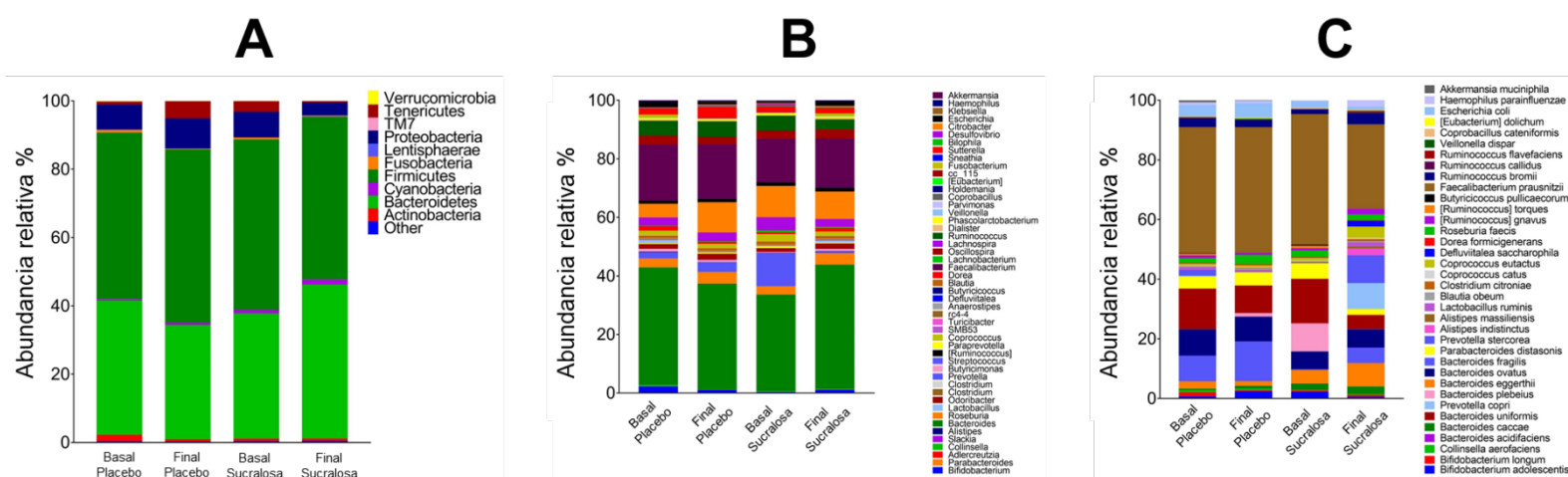


Figura 4. Cambios en la composición de la microbiota intestinal por (A) *Phylums*, (B) Géneros y (C) Especies de bacterias después del consumo de cápsulas con placebo o sucralosa durante 30 días.

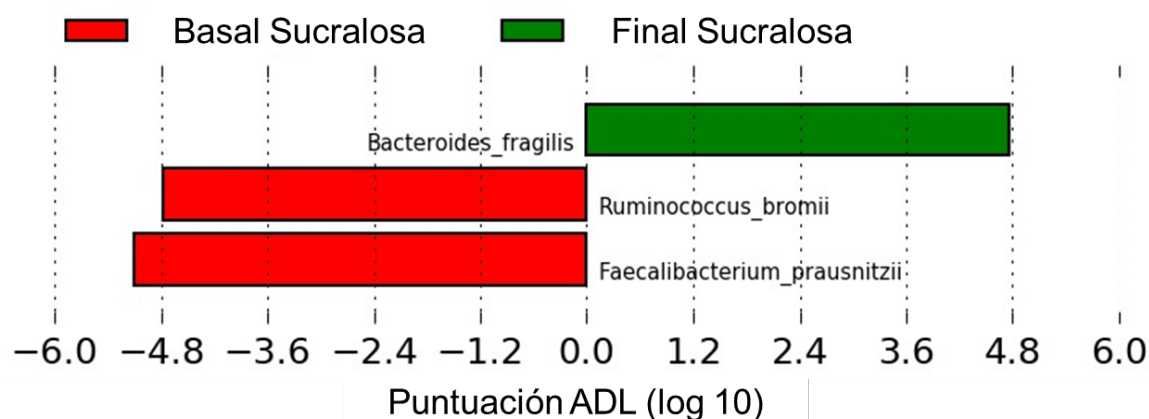


Figura 5. Cambios significativos identificados en la microbiota intestinal después del consumo de cápsulas de sucralosa durante 30 días, evaluados a través de la puntuación por análisis discriminante lineal (ADL).

En cuanto al objetivo secundario relacionado con los factores proinflamatorios se muestran en la tabla II. No se detectaron cambios significativos para IL-6 y TNF- α ni en los valores basales entre los grupos ni en los valores basales y finales en cada grupo ni en los porcentajes de cambio entre los grupos. La PCR mostró un aumento significativo ($p=0.03$)

significativo ($p=0.03$) en el grupo de sucralosa, ya que pasó de un valor de 0.066 mg/dL [0.029-0.077] a 0.075 mg/dL [0.037-0.101], sin embargo, el porcentaje de cambio entre grupos para esta variable no fue estadísticamente diferente ($p=0.11$), a pesar de que en el grupo sucralosa se incrementó 23.3% [9.9 a 68.1]. También se encontró un incremento estadísticamente significativo en las concentraciones de LPS en el grupo sucralosa. Los cambios en las concentraciones de LPS por grupo y por participante se muestran gráficamente en la figura 6.

Tabla II. Cambios en las concentraciones de los factores proinflamatorios posterior al consumo de cápsulas con placebo o sucralosa durante 30 días.

	Grupo Placebo (n=12)			Grupo Sucralosa (n=11)			p*	p°	p#	p&
	Basal	Final	%Cambio	Basal	Final	%Cambio				
IL-6, pg/mL	3.67 [1.04-66.88]	2.16 [1.13-60.93]	-15.2 [-69.2 a 38.4]	4.71 [1.47-163.1]	5.17 [2.40-160.77]	9.5 [-28.3 a 189.1]	0.5 1	0.2 4	0.37	0.42
TNF- α , pg/mL	2.60 [2.02-3.50]	2.95 [2.22-3.67]	2.2 [-20.2 a 57.5]	2.60 [2.30-3.60]	3.30 [2.20-4.00]	11.1 [-15.3 a 43.4]	0.4 4	0.9 6	0.35	0.48
PCR, mg/dL	0.037 [0.021-0.103]	0.038 [0.022-0.117]	-11.8 [-29.9 a 20.1]	0.066 [0.029-0.077]	0.075 [0.037-0.101]	23.3 [9.9 a 68.1]	0.2 9	0.5 9	0.03	0.11
LPS, ng/mL	135.6 [52.8-593.6]	134.6 [62.4-474.3]	11.5 [-2.6 a 43.6]	146.6 [50.1-641.7]	1678.9 [1482.8-3564.4]	2899.2 [219.7 a 3600.9]	0.9 6	0.8 3	<0.0 1	<0.0 1

Datos expresados medianas [rangos intercuartiles] de acuerdo a la distribución de las variables. IL-6: interleucina 6; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; PCR: proteína C reactiva; LPS: lipopolisacárido; pg: picogramos; ng: nanogramos. *Diferencia entre los valores basales de ambos grupos (prueba estadística para las diferencias: U de Mann-Whitney); °Diferencia entre el valor basal y final del grupo placebo (prueba estadística para las diferencias: Wilcoxon); #Diferencia entre el valor basal y final del grupo sucralosa (prueba estadística para las diferencias: Wilcoxon); &Diferencia entre los porcentajes de cambio entre los grupos (prueba estadística para las diferencias: U de Mann-Whitney).

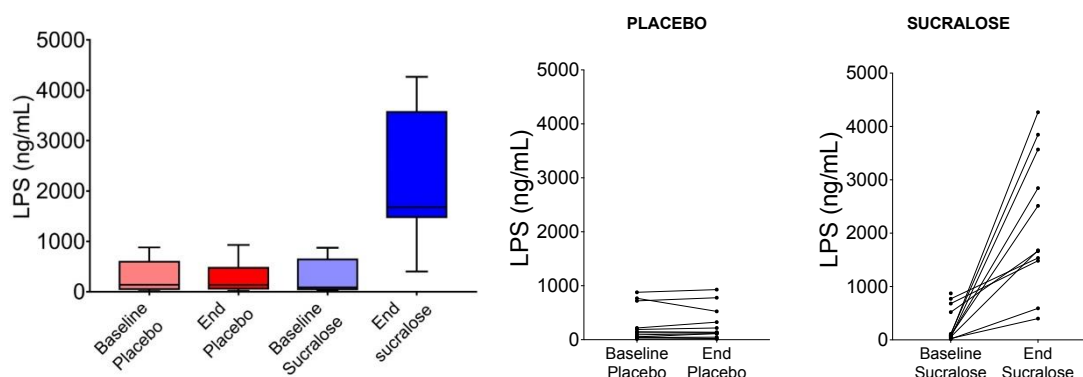


Figura 6. Cambios en las concentraciones de lipopolisacárido (LPS) representados de forma (A) Grupal y (B) Individual después del consumo de cápsulas con placebo o sucralosa durante 30 días.

En la tabla III se muestran las maniobras periféricas preestablecidas de la misma forma en ambos grupos durante el periodo de intervención para la aplicación y control adecuado de la maniobra principal (consumo de sucralosa o placebo). Estas variables incluyen los cambios en el peso corporal, los cambios en los hábitos dietéticos (consumo energético y de hidratos de carbono, proteína, lípidos y azúcares) y los cambios en la actividad física realizada durante el periodo de intervención. No se encontraron diferencias significativas ($p \geq 0.05$) en los cambios de estas maniobras periféricas comparando los valores basales con los valores finales en cada grupo y comparando los porcentajes de cambio entre los grupos, por lo que el control de estos factores durante el periodo de intervención fue similar en ambos grupos y podría asumirse que tuvieron poco impacto en los resultados obtenidos.

Tabla III. Maniobras periféricas para la implementación adecuada de las intervenciones en ambos grupos.

	Grupo Placebo (n=12)			Grupo Sucralosa (n=11)			p*	p°	p#
	Basal	Final	%Cambio	Basal	Final	%Cambio			
Peso, kg	64.9 ± 11.2	64.7 ± 11.2	-0.3 [-1.7 a 1.1]	59.3 ± 8.6	59.4 ± 8.2	0.3 [-1.2 a 0.9]	0.65	0.74	0.56
Energía, Kcal/día	1,669 ± 280	1,643 ± 357	-4.8 [-15.8 a 10.6]	1,538 ± 324	1,610 ± 485	1.8 [-19.8 a 23.7]	0.77	0.58	0.69
HC, %Kcal	42.2 ± 10.8	45.7 ± 12.0	7.0 [-16.5 a 22.5]	43.8 ± 6.6	44.0 ± 9.2	1.6 [-9.7 a 13.8]	0.22	0.91	0.56
Azúcares, %Kcal	10.0 ± 5.0	10.3 ± 6.8	-4.6 [-54.2 a 32.5]	8.6 ± 3.8	8.8 ± 3.7	-7.5 [-24.8 a 33.1]	0.84	0.91	0.65
Fibra, g/día	18.4 ± 10.3	18.3 ± 9.9	-6.2 [-28.0 a 41.4]	21.0 ± 8.4	22.7 ± 9.4	7.6 [-1.9 a 28.0]	0.95	0.24	0.34
Proteína, %Kcal	21.7 ± 6.1	21.5 ± 6.3	-4.2 [-8.3 a 16.4]	21.3 ± 4.4	20.3 ± 3.7	-5.1 [-21.4 a 6.7]	0.89	0.51	0.78
Lípidos, %Kcal	35.6 ± 7.7	32.7 ± 7.7	-2.1 [-25.5 a 10.6]	34.9 ± 6.6	35.5 ± 8.5	4.2 [-8.9 a 18.9]	0.21	0.80	0.34
AGS, %Kcal	6.4 ± 1.8	5.8 ± 1.9	-1.2 [-16.3 a 17.4]	6.2 ± 2.2	7.0 ± 2.0	12.5 [-8.2 a 36.4]	0.40	0.26	0.26
AGPI, %Kcal	4.1 ± 2.0	4.1 ± 2.0	-11.8 [-40.0 a 70.5]	3.2 ± 1.5	3.2 ± 2.4	7.5 [-30.6 a 30.1]	0.94	0.98	0.97
AF, Kcal/día	2,678 ± 604	2,587 ± 465	-2.3 [-8.2 a 4.3]	2,431 ± 451	2,340 ± 390	-3.3 [-7.9 a 4.9]	0.29	0.23	0.83

Datos expresados como medias ± desviación estándar o medianas [rangos intercuartiles] de acuerdo con la distribución de las variables. HC: hidratos de carbono; AGS: ácidos grasos saturados; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; AF: actividad física.

*Diferencia entre el valor basal y final del grupo placebo (prueba estadística: t-pareada); °Diferencia entre el valor basal y final del grupo sucralosa (prueba estadística: t-pareada); #Diferencia entre los porcentajes de cambio entre los grupos (prueba estadística: U de Mann-Whitney).

DISCUSIÓN

Muchos estudios han establecido la función de la microbiota en el desarrollo y relación con enfermedades cardio metabólicas. Siendo importante para la prevención del desarrollo de complicaciones una alimentación rica en fibra provenientes de frutas, cereales integrales, verduras y leguminosas, carbohidratos complejos, y evitar la exposición continua a edulcorantes no calóricos, sustitutos del azúcar de mesa.

El uso de ENN representa una alternativa para la sustitución y la reducción del consumo de azúcares simples. Con respecto al uso y consumo de sucralosa y los posibles efectos que ejerza en el cuerpo humano, deja ver que las cantidades en las que se consuma diariamente, así como el mismo cuerpo del huésped puede representar una variable importante dentro de los estudios, siendo la evidencia en humanos aun incierta.

Todavía sigue siendo tema de debate el consumo de sucralosa y sus efectos sobre la microbiota intestinal, siendo aun variables los resultados, llegando a encontrar variaciones significativas o no encontrar alteraciones importantes por su consumo. La diferencia en los resultados clínicos presentes se puede relacionar con el tiempo de exposición al consumo de sucralosa junto con la cantidad administrada.

Al analizarse el apego de los participantes se observó que este se encontró en un porcentaje alto (88.1%), representado un factor que contribuye a entender los efectos observados en esta investigación. A pesar de que 3 participantes en el grupo de intervención no cumplieron con los criterios para considerar un apego adecuado, este factor demostró ser importante al modificar algunos hallazgos que si se encontraron significativos en el análisis del protocolo. El consumo de sobres comerciales de sucralosa por día fue en promedio de 13 en los hombres y 10 en las mujeres puede parecer una dosis alta; sin embargo, solamente representa el 15% de la IDA de sucralosa (15 mg/kg de peso corporal) y actualmente un refresco de dieta de 600 ml contiene aproximadamente lo equivalente a 10 sobres comerciales de sucralosa, por lo que en la vida real los consumidores habituales de productos de dieta o light podrían sobrepasar fácilmente el 15% de la IDA en ENN.

Hasta hace unos años los ENN se consideraban metabólicamente inertes sin tener un aparente efecto en la fisiología del cuerpo, sin embargo, múltiples estudios han visto un cambio en el intestino y una interacción directa con la microbiota intestinal, la cual llega modificar su composición y así los efectos que esta ejerce sobre el organismo. Siendo la sucralosa uno de los principales ENN en modificar la microbiota intestinal.

Suez, et al [2014]. Se ha asociado mayores niveles de glucosa e insulina después del consumo de sucralosa comparado con el consumo de agua en ratones sanos a los cuales se les hizo una transferencia de microbiota intestinal de ratones que consumían sucralosa o de microbiota encubada junto con ENN. Se descubrió que las rutas

metabólicas microbianas se alteran por el uso de ENN, las cuales se relaciona con la susceptibilidad del huésped a enfermedades metabólicas y demostrando que la disbiosis intestinal y la intolerancia a la glucosa puede ser inducida por el uso de ENN en sujetos sanos, por lo que el uso de edulcorantes debe ser con precaución. (4)

En 2019 Thomson et. al, por primera vez se analizó la composición de la microbiota intestinal en sujetos sanos que consumieron 780 mg/día de sucralosa en un estudio aleatorizado, controlado y sobre ciego. 34 hombres voluntarios sanos recibieron la sucralosa en capsulas por 7 días, y su concentración representaba el 75% de la IDA. No se vieron alteraciones en valores de insulina, glucosa y microbiota intestinal a los sujetos a los que se le administro la sucralosa.

Por otro lado, analizando los resultados obtenidos en la corte de participantes del estudio aplicado en donde se administró el 30% de la IDA de sucralosa (15 mg/kg/día), proporcionando una dosis de 270 mg divididas en 3 tomas, se identificó un aumento significativo en la distribución de la bacterias no benéficas en comparación con aquellas que ejercen un balance favorecedor en la microbiota, el aumento de valores de las concentraciones de *Bacteroides fragilis* y *Odoribacter*.

Incremento significativo de *Bacteroides fragilis* (*B. Fragilis*), los cuales se asocian en la utilización de polisacáridos dietéticos. Múltiples bacterias tienen sistemas de fosforilación ligada al transporte o utilización de azúcares, permitiendo que los azúcares se utilicen inmediatamente en vías de metabolismo energético o biosíntesis. Al analizar el genoma de la *B. Fragilis*, se identificó que no cuenta con los genes para desarrollar la utilización por transporte de azúcares, sin embargo, se considera que presentan formas alternativas de transportar el azúcar al interior de la célula y unir una fracción de fosfato activa. Se han caracterizado dos enzimas hexoquinasas de amplia especificidad para *B. Fragilis*, al analizar sus funciones, se pudo observar que estas enzimas permiten la utilización de nutrientes que se encuentran en el intestino (polisacáridos dietéticos no digeridos y glicoproteínas derivadas del huésped). Por otro lado, se ha asociado la presencia de *Bacteroides* intestinales con obesidad, junto con los *Firmicutes*, siendo un valor presente en análisis de microbiotas en humanos y en estudios en ratones libres de gérmenes. Su asociación se relaciona directamente con el metabolismo de los carbohidratos. Así mismo, también se puede asociar a los *Bacteroides* en la enfermedad de Crohn y otras causas en síndrome de intestino irritable en la aparición de abscesos en la cavidad gastrointestinal.

En la figura número 5 se observó una disminución estadísticamente relevante, así como metabólica de *Ruminococcus bromii*, los cuales pertenecen al grupo de Firmicutes. *Ruminococcus bromii* es un tipo de bacteria de clase Clostridia, de tipo anaeróbico, Grampositiva. Es una bacteria que en el intestino descompone la celulosa y la forma en gas metano. Algunas especies de *Ruminococcus* están asociados con la enfermedad de Crohn y con la enfermedad intestinal.

Igualmente, la disminución de *Faecalibacterium prausnitzii* expresado en la figura 5, por el consumo de sucralosa en sujetos sanos en un periodo de 30 días fue

significativo, su importancia radica en que es una especie Grampositiva asociada con propiedades antiinflamatorias, así como ser un indicador de la salud intestinal.

Las diferencias cualitativas y cuantitativas presentadas en la microbiota de los participantes representa una característica significativa sobre el uso de edulcorantes no calóricos en personas sanas, en donde estas modificaciones de la flora intestinal representan aumento en las alteraciones asociadas a síndrome metabólico relacionado con la función de las bacterias no benéficas para el organismo los cuales puede altera el metabolismo de la glucosa así como afectar la síntesis de subproductos que se metabolizan gracias a las bacterias que componen la microbiota.

En un estudio realizado por Mendez-García et al. (2022). En donde administraron 48 mg de sucralosa a 20 personas voluntaria cada día por diez semanas, en donde se analizó una muestra de microbiota antes y después de las 10 semanas, se observó que la sucralosa altero la abundancia de Firmicutes sin afectar a Actinobacteria o Bacteroidetes. Dando como conclusión que el consumo de sucralosa por largo tiempo produce disbiosis intestinal y por ende alteraciones en el metabolismo de glucosa e insulina. (8)

La proteína C reactiva (PCR) tuvo un aumento estadísticamente significativa, sin embargo, en relación clínica no se considera relevante.

En la figura 6, se puede observar cómo los lipopolisacáridos (LPS), tuvo un aumento significativo, siendo esta valor relacionado con un estado inflamatorio al ser una endotoxina que compone mayormente la membrana externa de las bacterias Gram negativas. Los niveles altos de LPS en sangre se han asociado con factores de riesgo para síndrome metabólico, como la resistencia a la insulina y la inflamación.

En conjunto, los LPS pueden aumentar la permeabilidad intestinal y la disbiosis de la microbiota, lo que puede activar macrófagos inflamatorios que se infiltran en el tejido adiposo víscera en inducir una pérdida de sensibilidad a la insulina.

Los resultados de esta investigación se encuentran acorde a las investigaciones previas presentadas sobre el uso de ENN, en donde se ve como la exposición a un consumo de los sustitutos del azúcar llega a ser común sobre todo en pacientes con diabetes, la buscar una alternativa al azúcar, el riesgo con un consumo excesivo de este tipo de edulcorante es la alteración de la microbiota intestinal y a la alteración de la glucosa. Como todo, cada estudio ha analizado una exposición específica en tiempo y concentración.

CONCLUSIONES

Teniendo en consideración la importancia que ejerce la microbiota en la salud de los individuos, en conjunto con la similitud de resultados obtenidos en este estudio, así como los utilizados como referencia, se puede concluir que el uso de sucralosa en una dosis moderada y dentro de los límites establecidos para la población, produce modificaciones en la microbiota de los consumidores.

El haber desarrollado el análisis en un grupo de población mexicana sana sin antecedentes de DM representa un avance en el manejo de la información que debe estar al alcance de los consumidores a fin de promover un estado de salud integral y que la orientación nutricional por parte de los profesionales de la salud debe mantener el cuidado y cautela al momento de recomendar el consumo de estas sustancias, especialmente la sucralosa, al ver que la evidencia científica demuestra que ejerce efectos metabólicos no favorecedores para los individuos.

Al momento de tratar con personas que viven con obesidad y/o diabetes, el enfoque principal debe ser la modificación de hábitos, adaptar un estilo saludable, reducir el consumo de azúcar simple, mantener una alimentación saludable, realizar actividad física, y evitar promover la preferencia por alimentos con sabor dulce independientemente si contiene edulcorantes calorías o ENN.

REFERENCIAS

1. Manzur-Jattin F, Morales-Núñez M, Ordosgoitia-Morales J, Quiroz-Mendoza R, Ramos-Villegas Y, Corrales-Santander H. Cardiología Impacto del uso de edulcorantes no calóricos en la salud cardiometabólica PALABRAS CLAVE. Rev Colomb Cardiol [Internet]. 2020 [citado el 3 de marzo de 2024];27(2):103–8. Disponible en: www.elsevier.es/revcolcar
2. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care. el 1 de enero de 2023;46:S19–40.
3. Greenhill C. Gut microbiota: Not so sweet—artificial sweeteners can cause glucose intolerance by affecting the gut microbiota. Nat Rev Endocrinol. 2014;10:637.
4. Suez J, Korem T, Zilberman-Schapira G, Segal E, Elinav E. Gut Microbes Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. 2015 [citado el 12 de marzo de 2024]; Disponible en: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=kgmi20>
5. Jotham Suez, Tal Korem, David Zeevi, Gili Zilberman-Schapira. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Nature. septiembre de 2014;514,7521.
6. Álvarez J, Manuel Fernández Real J, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz De Pipaon M, et al. Gastroenterología y Hepatología Microbiota intestinal y salud. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021 [citado el 12 de marzo de 2024];44:519–35. Disponible en: www.elsevier.es/gastroenterologia
7. Conz A, Salmona M, Diomedede L. Effect of Non-Nutritive Sweeteners on the Gut Microbiota. Vol. 15, Nutrients. MDPI; 2023.
8. Méndez-García LA, Bueno-Hernández N, Cid-Soto MA, De León KL, Mendoza-Martínez VM, Espinosa-Flores AJ, et al. Ten-Week Sucralose Consumption Induces Gut Dysbiosis and Altered Glucose and Insulin Levels in Healthy Young Adults. Microorganisms 2022, Vol 10, Page 434 [Internet]. el 14 de febrero de 2022 [citado

el 16 de junio de 2024];10(2):434. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/2/434/htm>

9. Nighot M, Al-Sadi R, Guo S, Rawat M, Nighot P, Watterson MD, et al. Lipopolysaccharide-Induced Increase in Intestinal Epithelial Tight Permeability Is Mediated by Toll-Like Receptor 4/Myeloid Differentiation Primary Response 88 (MyD88) Activation of Myosin Light Chain Kinase Expression. *Am J Pathol.* el 1 de diciembre de 2017;187(12):2698–710.
10. Wexler HM. Bacteroides: The good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. octubre de 2007 [citado el 9 de julio de 2024];20(4):593–621. Disponible en: <https://journals.asm.org/journal/cmr>
11. Daly K, Moran AW, Al-Rammahi M, Weatherburn D, Shirazi-Beechey SP. Non-nutritive sweetener activation of the pig sweet taste receptor T1R2-T1R3 in vitro mirrors sweetener stimulation of the gut-expressed receptor in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* el 26 de febrero de 2021;542:54–8.
12. Qué tan dulce es: todo sobre los edulcorantes | FDA [Internet]. 2023 [citado el 3 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/consumers/articulos-para-el-consumidor-en-espanol/que-tan-dulce-es-todo-sobre-los-edulcorantes>
13. Magnuson BA, Roberts A, Nestmann ER. Critical review of the current literature on the safety of sucralose. *Food Chem Toxicol* [Internet]. el 1 de agosto de 2017 [citado el 3 de marzo de 2024];106(Pt A):324–55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28558975/>
14. Liauchonak I, Qorri B, Dawoud F, Riat Y, Szewczuk MR. Non-nutritive sweeteners and their implications on the development of metabolic syndrome. Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019.
15. Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. 2007 [citado el 6 de agosto de 2024]; Disponible en: www.pnas.org/cgi/content/full/

16. Palmnäs M, Cowan TE, Bomhof MR, Su J, Reimer RA. Low-Dose Aspartame Consumption Differentially Affects Gut Microbiota-Host Metabolic Interactions in the Diet-Induced Obese Rat. PLoS One [Internet]. 2014 [citado el 6 de agosto de 2024];9(10):109841. Disponible en: www.plosone.org
17. Gabriel González-Garay A, Romo-Romo A, Elizabeth Serralde-Zúñiga A. Review of Recommendations for the Use of Caloric Sweeteners by Adults and Children. Journal of Food and Nutrition Research. el 13 de mayo de 2018;6(5):313–9.
18. AlDeeb OAA, Mahgoub H, Foda NH. Sucralose. En: Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology. Academic Press Inc.; 2013. p. 423–62.
19. World Health Organization. Use of non-sugar sweeteners WHO guideline. 2023 [citado el 3 de marzo de 2024]; Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/367660/9789240073616-eng.pdf?sequence=1>
20. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Rev Gastroenterol Mex. el 1 de octubre de 2013;78(4):240–8.
21. Sánchez-Tapia M, Tovar AR, Torres N. Diet as Regulator of Gut Microbiota and its Role in Health and Disease. Vol. 50, Archives of Medical Research. Elsevier Inc.; 2019. p. 259–68.
22. Thomson P, Santibañez R, Aguirre C, Galgani JE, Garrido D. Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. 2019 [citado el 17 de junio de 2024]; Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0007114519001570>
23. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Díaz RA, Brito-Córdova GX, Gómez-Velasco D V, López-Rocha MJ, et al. Non-Nutritive Sweeteners: Evidence on their Association with Metabolic Diseases and Potential Effects on Glucose Metabolism and Appetite [Internet]. Disponible en: www.permanyer.com

24. Wang QP, Browman D, Herzog H, Neely GG. Non-nutritive sweeteners possess a bacteriostatic effect and alter gut microbiota in mice. 2018 [citado el 6 de agosto de 2024]; Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199080>
25. 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.
26. Gerasimidis K, Bryden K, Chen · Xiufen, Papachristou E, Verney A, Roig · Marine, et al. The impact of food additives, artificial sweeteners and domestic hygiene products on the human gut microbiome and its fibre fermentation capacity. *Eur J Nutr* [Internet]. 2020 [citado el 15 de julio de 2024];59:3213–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02161-8>
27. Romo-Romo A, Almeda-Valdés P, Brito-Córdova GX, Gómez-Pérez FJ. [Prevalence of non-nutritive sweeteners consumption in a population of patients with diabetes in Mexico]. *Gac Med Mex*. 2017;153(1):61–74.
28. López-Alvarenga J, Reyes-Díaz S, Castillo-Martínez L, Dávalos-Ibáñez A, González-Barranco J. Reproducibilidad y sensibilidad de un cuestionario de actividad física en población mexicana. *Salud Publica Mex*. 2001;43:306–12.
29. Health effects of the use of non-sugar sweeteners: a systematic review and meta-analysis [Internet]. 2023 [citado el 3 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046429>
30. Romo A, Almeda Valdés P, Serralde Zuñiga A. Edulcorantes y enfermedades crónicas degenerativas. *Cuadernos de nutrición Vol 41*. 2018;91–102.
31. Fitch C, Keim KS. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Use of Nutritive and Nonnutritive Sweeteners. *J Acad Nutr Diet*. mayo de 2012;112(5):739–58.
32. Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen FLM, Johnson FRK, Reader D, et al. Nonnutritive sweeteners: Current use and health perspectives - A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Vol. 35, *Diabetes Care*. 2012. p. 1798–808.

33. Laviada-Molina H, Almeda-Valdés P, Arellano-Montaña S, Bermúdez Gómez-Llanos A, Antonio Cervera-Cetina M, Cota-Aguilar J, et al. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología sobre los edulcorantes no calóricos [Internet]. Vol. 4, Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2017. Disponible en: www.endocrinologia.org.mx
34. Zhang R, Noronha JC, Khan TA, McGlynn N, Back S, Grant SM, et al. The Effect of Non-Nutritive Sweetened Beverages on Postprandial Glycemic and Endocrine Responses: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*. el 1 de febrero de 2023;15(4).
35. Del Pozo S, Gómez-martínez S, Díaz LE, Nova E, Urrialde R, Marcos A. Potential Effects of Sucralose and Saccharin on Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*. el 1 de abril de 2022;14(8).
36. Krause M. Dietoterapia. . 15a ed. Elsevier; 2021.

Anexos 1: Carta de aprobación del Comité de Ética y de Investigación y carta de consentimiento informado



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 09 DE JULIO DE 2018

No. OFICIO MCONTROL-0895/2018

REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

DRA. PALOMA ALMEDA VALDES
INVESTIGADORA PRINCIPAL
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES METABÓLICAS
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
AV. VASCO DE QUIROGA No. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080
P R E S E N T E

Por este medio, nos permitimos informarle que el *Comité de Investigación*, así como el *Comité de Ética en Investigación* del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, han revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

"CAMBIOS EN LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN HÍGADO Y MÚSCULO ESQUELÉTICO, MICROBIOTA INTESTINAL Y CONCENTRACIONES POSTPRANDIALES DE GLP-1 PROVOCADOS POR EL CONSUMO DE LA SUCRALOSA"

versión junio 2018

REF. 2635

ASÍ MISMO SE REVISÓ Y APROBÓ LA SIGUIENTE DOCUMENTACIÓN:

- **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO, VERSIÓN 2, JUNIO 2018**

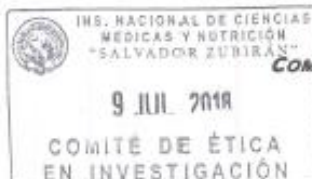
La vigencia de la aprobación termina el día 09 de julio de 2019. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

POR FAVOR CUANDO TERMINE EL PROTOCOLO DEBERÁ ENVIAR CARTA DE AVISO DE CIERRE.

Sin más por el momento quedamos de usted.

ATENTAMENTE,

DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



DR. ARTURO GALINDO FRAGA
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Avenida Vasco de
Quiroga c. 150 Dr. Gerardo Gamboa Ayala, Director de Investigación.
Colonia Belisario Domínguez Sección XVI
Delegación Tlalpan
Código Postal 14080
Ciudad de México
Tel. (52-55)54870900
www.incmnsz.mx



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

CAMBIOS EN LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN HÍGADO Y MÚSCULO ESQUELÉTICO, MICROBIOTA INTESTINAL Y CONCENTRACIONES POSTPRANDIALES DE GLP-1 PROVOCADOS POR EL CONSUMO DE LA SUCRALOSA.

VERSIÓN 2, JUNIO DE 2018

Investigador principal: Dra. Paloma Almeda Valdés.

Dirección del investigador: Departamento de Endocrinología y Metabolismo INCMNSZ. Vasco de Quiroga 15 Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080 Del. Tlalpan. México DF.

Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias 24 horas): 54870900 extensiones 2405 y 2407 y emergencias al 5554578531 o al 4491157276.

Investigadores participantes: Dr. Carlos A. Aguilar Salinas, M. en C. Alonso Romo Romo, Dra. Nimbe Torres y Torres, M. en C. Griselda X. Brito Córdova.

Nombre del patrocinador del estudio: No aplica.

Dirección del patrocinador: No aplica.

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: Versión 2, junio 2018.

INTRODUCCIÓN:

Este documento es una invitación a participar en un estudio de investigación del Instituto. Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento; pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Procedimiento para dar su consentimiento. Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar o no como sujeto de investigación en este proyecto. El investigador le debe explicar ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y **usted tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decidir si acepta participar**. Cualquiera que sea su decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto.

Con el fin de tomar una decisión verdaderamente informada sobre si acepta participar o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los posibles riesgos y beneficios a su salud al participar. Este documento le dará información detallada acerca del estudio de investigación, la cual podrá comentar quien usted quiera, por ejemplo un familiar, su médico tratante, el investigador principal de este estudio o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final, una vez leída y entendida esta información, se le invitará a que forme parte del proyecto y si usted acepta, sin ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki, y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Al final de la explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted.
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.
- VIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar a su disposición para continuar con su participación.
- X. La disponibilidad del tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación.

Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.

INVITACION A PARTICIPAR COMO SUJETO DE INVESTIGACION Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado(a) Sr(a).

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), a través del grupo de investigación, le invitan a participar como sujeto de investigación en este estudio que tiene como objetivo: conocer los efectos y la forma en que la sucralosa, un sustituto del azúcar que no tiene calorías, modifica la regulación del azúcar en la sangre.

La duración total del estudio es de un año y medio y su participación en el estudio tendrá una duración de 7 semanas aproximadamente.

El número aproximado de participantes será: 24.

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características: es hombre o mujer de 20 a 45 años con peso normal y tiene un consumo bajo de

productos que contienen sustitutos del azúcar.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

La intervención que se llevará a cabo en el estudio será consumir durante 30 días cápsulas que estén rellenas del sustituto del azúcar sucralosa, o bien, de pequeñas cantidades de almidón de maíz, al que se le llamará “placebo” y que no generará ningún efecto en usted.

Usted será asignado(a) a uno de los dos grupos mediante un sorteo. Se le entregará un sobre sellado que indique un número asignado consecutivamente y en su interior indicará si pertenece al grupo “A” o al grupo “B”. Ni usted ni los investigadores conocerán el contenido de las cápsulas del grupo A o el grupo B.

Su participación en el estudio consiste en asistir a 5 visitas:

Visita 1

Se le citará con ayuno de 8 a 12 horas en la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas para llevar a cabo una prueba de tolerancia a la glucosa que evalúa la forma en que su cuerpo procesa la glucosa o azúcar. La duración aproximada de esta visita es de 2 horas. En esta prueba usted tendrá que ingerir una cantidad de glucosa en forma líquida y se tomará una muestra de sangre de 5 mililitros (una cucharadita) antes de iniciar la prueba y otra a las dos horas. En esta misma visita, se le aplicará un cuestionario para conocer la frecuencia con la que consume alimentos que contienen sustitutos de azúcar. Se medirá su peso, estatura, cintura y cadera. Se le aplicarán dos cuestionarios para calcular la actividad física que realiza y se le pedirá que mencione todos los alimentos que consumió un día antes. De igual forma, se registrará su presión arterial y pulso.

Se le pedirá que a partir de esta visita, no cambie la alimentación que normalmente lleva, la actividad física y/o ejercicio que siempre hace y que no consuma otros productos o alimentos que contengan sustitutos de azúcar durante toda su participación.

Finalmente, se le darán instrucciones para que en la siguiente visita usted entregue una muestra de heces que recolectará en su casa y se le brindará el material que necesita para esto.

En caso de los resultados de su curva de glucosa no sean normales y usted no pueda participar en el estudio, se le brindará orientación médica y nutricional.

Visita 2

Se le citará con ayuno de 8 a 12 horas en la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas. El tiempo transcurrido entre la visita 1 y la 2 será de una semana o menos. La duración total de esta visita será aproximadamente de 3 horas.

Se le pedirá que entregue la muestra de heces que se le indicó en la visita 1 y se le realizará un estudio de composición corporal mediante un equipo llamado DXA (densitometría dual de rayos X), el cual nos permitirá conocer la cantidad de grasa, hueso y músculo que hay en su cuerpo. Para este estudio, es necesario que acuda con ropa cómoda (de preferencia ropa deportiva) y sin ningún objeto de metal como cierres, broches, botones, aretes o piercings, hebillas, anillos, pulseras, collares, etc. La duración aproximada de este estudio es de 30 minutos. En este estudio hay una

exposición mínima a radiación que no representa ningún riesgo significativo para usted.

Posteriormente, se realizará una prueba con duración de dos horas en la que se le proporcionará y pedirá consumir un desayuno. Diez minutos antes de que inicie la prueba, se le pedirá ingerir una cápsula de acuerdo al grupo que le haya tocado. Para esta prueba, se colocará un catéter en uno de sus brazos que permitirá la toma de muestras de sangre. En total se recolectarán 5 muestras de sangre equivalentes a una cantidad de sangre de 25 mililitros (dos cucharadas aproximadamente).

Visita 3

Se le citará con ayuno de 8 a 12 horas en la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas. El tiempo transcurrido entre la visita 2 y la 3 será de una semana o menos. La duración total de la visita será aproximadamente de 9 a 10 horas.

En esta visita se realizará una primera prueba para evaluar la acción de la insulina en su cuerpo. Se le pesará y se le pedirá que se recueste en una cama en donde permanecerá durante toda la prueba. Se colocarán dos catéteres (uno en cada brazo), para que puedan ser tomadas las muestras de sangre y se le puedan pasar diferentes soluciones con glucosa e insulina. Durante las primeras tres horas, se administrará continuamente una pequeña cantidad de una solución con glucosa. Durante los siguientes dos periodos de tres horas cada uno, se administrarán pequeñas cantidades de una solución con insulina y otra con glucosa. Durante este tiempo, se tomarán muestras de sangre de 1 ml cada 5 o 10 minutos. El total de sangre que se obtendrá en total no será mayor a 90 ml (aproximadamente 6 cucharadas). Uno de sus brazos deberá permanecer en una caja que aplica calor.

Al finalizar la prueba, recibirá un desayuno y se le entregará un frasco con las cápsulas que deberá tomar en los siguientes 30 días de acuerdo al grupo asignado.

Durante este mes, se solicitará que llene dos registros de los alimentos que consuma durante 3 días (2 días entre semana y 1 día en fin de semana); así como un formato en el que anotará la cantidad de cápsulas que tomó por día y si tuvo alguna molestia relacionada con el consumo de las cápsulas.

Estableceremos contacto vía telefónica con usted a las dos semanas para saber cómo está, si ha seguido las indicaciones o tiene alguna duda y recordarle sobre su siguiente visita.

Visita 4

Se le citará con ayuno de 8 a 12 horas en la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas. El tiempo transcurrido entre la visita 3 y la 4 será de 30 días. La duración total de la visita será aproximadamente de 9 a 10 horas.

En esta visita se realizará la segunda prueba para evaluar la acción de la insulina en su cuerpo y se llevarán a cabo los mismos procedimientos mencionados en la visita 3: se le colocará un catéter en cada brazo y se tomarán muestras de sangre (90 ml o aproximadamente 6 cucharadas).

Se le pedirá que entregue el frasco que se le dio en la visita anterior con todas las cápsulas que no haya tomado. También deberá entregar el formato de registro del número de cápsulas tomadas al día y los dos registros de consumo de alimentos

solicitados.

Se le volverán a aplicar los cuestionarios de actividad física y deberá entregar otra muestra de heces con las mismas indicaciones y cuidados especificados para la muestra anterior.

Visita 5

Se le citará con ayuno de 8 a 12 horas en la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas. El tiempo transcurrido entre la visita 4 y la 5 será de 3 días o menos. La duración total de la visita será aproximadamente de 2 horas. y se seguirán los mismos procedimientos mencionados anteriormente, incluyendo la canalización de un brazo y la toma de 5 muestras de sangre de 5 ml cada una (aproximadamente dos cucharadas en total).

Finalmente, se le brindará orientación nutricional y se le entregarán los resultados de los exámenes de laboratorio que se le realizaron durante el estudio.

Sus responsabilidades incluyen la asistencia puntual a las visitas, cumplir con la toma de las cápsulas y llenar los diferentes registros que se le entreguen durante el estudio.

RIESGOS E INCONVENIENTES

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro de la investigación. Los riesgos de la toma de muestra sanguínea son: posibilidad de sangrado ligero o moretón en el sitio de la punción, mareo o sensación de desmayo y raramente puede producirse punción arterial. El personal que extraerá la muestra sanguínea está entrenado para ello, lo que minimizará los riesgos de complicaciones.

Los estudios para evaluar el control del azúcar en la sangre implican la canalización y colocación de catéteres en dos venas, lo cual puede causar dolor y rara vez un moretón en el sitio de la punción. La cantidad de sangre obtenida en los estudios no implica riesgos para su salud. La insulina puede causar hipoglucemia (baja de azúcar en la sangre), sin embargo, la cantidad que se administrará es poca y la posibilidad de esta complicación es baja. En caso de ser asignado al grupo que tomará cápsulas con sucralosa (sustituto del azúcar), la cantidad que consumirá todos los días no representa ningún riesgo. Esta cantidad es el 30% de lo que podría consumir cada día durante toda la vida. No existe ningún tipo de riesgo en la obtención de las muestras de heces.

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por lo tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

BENEFICIOS POTENCIALES

Este estudio no está diseñado para beneficiarle directamente. Sin embargo, se generará conocimiento acerca de los efectos a la salud que causa el consumo de la

sucralosa.

Dentro de los beneficios que usted recibirá será el recibir los resultados de sus estudios de laboratorio que proporcionan información sobre su estado de salud, además de obtener orientación nutricional personalizada.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno. Los gastos de sus estudios serán cubiertos por fondos de la investigación.

COMPENSACION

Si llegara a presentarse alguna complicación como resultado directo de su participación en este estudio, por parte del protocolo le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, si lo amerita, al especialista médico que requiera. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán no brinda ningún tipo adicional de compensación para cubrir el daño.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. El trato y atención que recibe no se verán modificados porque usted decida no participar o interrumpir su participación. Usted puede declinar la realización de alguna de las pruebas arriba descritas.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:

En este protocolo no se generarán productos comerciales.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio a la Dra. Paloma Almeda Valdés o al M. en C. Alonso Romo Romo del departamento de Endocrinología y Metabolismo del INCMNSZ (tel. 54870900 ext. 2405 y 2407). La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses. Existe la posibilidad de que se pongan en contacto con usted al finalizar el estudio en caso de que se requiera obtener información adicional acerca de su participación en el mismo.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Recuerde que su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, su relación habitual con el INCMNSZ no se verá afectada. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el INCMNSZ. Se le informará a tiempo si se

obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador del estudio puede excluirlo del estudio si no se presenta en tiempo y forma a las visitas como fue acordado y/o no se siguen adecuadamente los procedimientos establecidos en este documento.

El estudio puede darse por terminado en forma prematura si se encuentran alteraciones significativas en las concentraciones de glucosa e insulina después de consumir las cápsulas.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los reporte públicos del estudio. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y serán codificadas con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal, las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas, así como su información médica y/o genética, puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto, y estos estudios deberán ser sometidos a aprobación por un Comité de Ética.

Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 4 años.

Los códigos que identifican su muestra estarán sólo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Sólo los investigadores tendrán acceso a ellos. El personal del estudio (monitores o auditores) podrá tener acceso a la información de los participantes.

Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o

- Es solicitado por la ley.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si así lo desea, usted deberá contactar a la Dra. Paloma Almeda Valdés o al M. en C. Alonso Romo Romo y expresar su decisión por escrito.

El Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ aprobó la realización de este estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética

en Investigación para decidir la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio o si tiene preguntas sobre el estudio, por favor póngase en contacto con la Dra. Paloma Almeda Valdés o el M. en C. Alonso Romo Romo en el departamento de Endocrinología y Metabolismo del INCMNSZ (teléfono: 54870900 ext. 2405 y 2407).

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga, teléfono: 54870900. ext. 6101).

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido el formato de consentimiento informado, en su lengua materna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
como sujeto en un estudio de investigación?		
i. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas de sangre y heces para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas:

Declaración del paciente:

Yo, _____
declaro que es mi decisión participar como sujeto de investigación clínica en el estudio. Mi participación es voluntaria.

Se me ha informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica ni en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en este estudio. También puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si así los solicito.

Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto con Dra. Paloma Almeda Valdés o M. en C. Alonso Romo Romo, tel. 54870900 ext. 2405 y 2407. Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible.

He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Tengo claro que en caso de tener preguntas sobre mis derechos como sujeto de investigación clínica en este estudio, problemas, preocupaciones o dudas, y deseo obtener información adicional, o bien, hacer comentarios sobre el desarrollo del estudio, tengo la libertad de hablar con el presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga, tel: 54870900. ext. 6101).

Nombre del / de la Participante

Firma del / de la Participante

Fecha

Coloque la huella digital del participante sobre esta línea si no sabe escribir

Nombre del representante legal (si aplica)
legal

Firma del representante

Fecha

Nombre del Investigador que explicó el documento

Firma del Investigador

Fecha

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha

Relación con el participante:

Dirección:

Nombre del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha

Relación con el participante:

Dirección:

—

—

Lugar y Fecha: _____

(El presente documento es original y consta de 11 páginas).



Anexo 2: Formato de recolección de datos

Cambios en la sensibilidad a la insulina en hígado y músculo esquelético, microbiota intestinal y concentraciones postprandiales de GLP-1 provocados por el consumo de sucralosa vs placebo durante 30 días en adultos aparentemente sanos

Iniciales: _____ Folio protocolo: _____ ID UIEM: _____

VISITA 1	
	Lectura y firma del consentimiento informado
	Toma de muestras (Genotipo) + CTOG de 2 horas
	Llenado del formato de recolección de datos
	Aplicación del primer cuestionario de actividad física Laval
	Aplicación del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos con ENN
	Antropometría (peso, talla, cintura, cadera, muñeca)
	Estudio de composición corporal por DXA
	Estudio de composición corporal por BIA
	Toma de presión arterial y frecuencia cardíaca
	Entrega de instrucciones con el menú para la cena un día antes de la visita 2
	Entrega del primer registro de consumo de alimentos de 3 días
VISITA 2	
	Pesar al participante
	Primer clamp euglucémico hiperinsulinémico con trazadores
	Entrega del material e infografía para recolección de muestra de heces
	Entrega de instrucciones para la siguiente visita
VISITA 3	
	Pesar al participante
	Recepción de la muestra basal de heces + muestra de orina
	Primera curva de 2 horas con desayuno estandarizado
	Recolección de recordatorio de alimentos de 24 horas
	Recepción del primer registro de consumo de alimentos de 3 días completo

	Entrega del frasco con cápsulas correspondiente al # de participante
	Entrega del formato de apego a la intervención
	Entrega del segundo registro de consumo de alimentos de 3 días
	Entrega de instrucciones con el menú para la cena un día antes de la visita 4
	Entrega del material para recolección de muestra de heces
	LLAMADA AL DÍA 15 DEL PERIODO DE INTERVENCIÓN
VISITA 4	
	Pesar al participante
	Recepción de la muestra final de heces + muestra de orina
	Segundo clamp euglucémico hiperinsulinémico con trazadores
	Recepción del frasco con las cápsulas sobrantes
	Recepción del segundo registro de consumo de alimentos de 3 días completo
	Recepción del formato de apego a la intervención
	Aplicación del segundo cuestionario de actividad física Laval
	Entrega de instrucciones para la siguiente visita
VISITA 5	
	Pesar al participante
	Segunda curva de 2 horas con desayuno estandarizado
	Recolección de recordatorio de alimentos de 24 horas
	Entrega del tercer registro de consumo de alimentos de 3 días
	Entrega de instrucciones para la siguiente visita
VISITA 6	
	Pesar al participante
	Toma de muestras en ayuno
	Recepción del tercer registro de consumo de alimentos de 3 días completo
	Aplicación del tercer cuestionario de actividad física Laval
	Entrega de todos los resultados al participante y plan de alimentación

Formato de Recolección de datos

Nombre:		
Edad:	Fecha de nacimiento:	Folio UIEM:
Folio Protocolo:	Sexo: H M	Registro INCMNSZ:
Tel. Celular:	Correo electrónico:	

Enfermedades diagnosticadas o que padeció:
Medicamentos o suplementos que toma (tipo, dosis y frecuencia): [Hacer énfasis en uso de antiácidos, antiinflamatorios, laxantes y fibras para estreñimiento]
Tratamiento con antibióticos en los últimos tres meses:
Uso de probióticos (cápsulas, polvo, solución, etc.) en los últimos tres meses:
Hábitos intestinales (frecuencia, cantidad y consistencia):
Tabaquismo (frecuencia y cantidad):
Consumo de alcohol (frecuencia, cantidad y tipo):

AHF

	Padres	Hermanos	Abuelos	Tíos
Diabetes				
HTA				
Obesidad				
Hipertrigliceridemia				
Hipercolesterolemia				
Cáncer				

ANTROPOMETRÍA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso visita 1:	Peso visita 2:	Peso visita 3:
Peso visita 4:	Peso visita 5:	Peso visita 6:
Talla:	IMC:	Cintura:
Cadera:	ICC:	Muñeca:
Complexión:	Peso Teórico:	GEB:
RED:	TA:	FC:

ACTIVIDAD FÍSICA

Cuestionario Laval V1:
Cuestionario Laval V4:
Cuestionario Laval V6:

COMPOSICIÓN CORPORAL

DXA	MLG (kg):	Grasa visceral (g):
------------	-----------	---------------------

Región	% Grasa	Masa Total (kg)	Grasa (g)	Magro (g)	CMO (g)
Brazos					
Piernas					
Tronco					
Androide					
Ginoide					
Total					

BIA	Masa grasa (kg):	Masa grasa (%):
	Masa magra (kg):	Masa magra (%):
	Músculo esquelético (kg):	Agua corporal total (L):
	Agua corporal total (%)	Agua extracelular (L):
	Agua extracelular (%):	Grasa visceral (kg):

R24 HORAS V3

Hora	Tiempo	Alimentos

R24 HORAS V5

Hora	Tiempo	Alimentos

ANÁLISIS REGISTROS DE ALIMENTACIÓN

R24H V3:	g HC _____	g PROT _____	g LIP _____	g HCS _____	g FIBR _____
	% HC _____	% PROT _____	% LIP _____	% HCS _____	g FSOL _____
Kcal _____	g FINS _____	g AGMI _____	g AGPI _____	g AGS _____	
R24H V5:	g HC _____	g PROT _____	g LIP _____	g HCS _____	g FIBR _____
	% HC _____	% PROT _____	% LIP _____	% HCS _____	g FSOL _____
Kcal _____	g FINS _____	g AGMI _____	g AGPI _____	g AGS _____	
RCA1 D1:	g HC _____	g PROT _____	g LIP _____	g HCS _____	g FIBR _____
	% HC _____	% PROT _____	% LIP _____	% HCS _____	g FSOL _____
Kcal _____	g FINS _____	g AGMI _____	g AGPI _____	g AGS _____	
RCA1 D2:	g HC _____	g PROT _____	g LIP _____	g HCS _____	g FIBR _____
	% HC _____	% PROT _____	% LIP _____	% HCS _____	g FSOL _____
Kcal _____	g FINS _____	g AGMI _____	g AGPI _____	g AGS _____	
RCA1 D3:	g HC _____	g PROT _____	g LIP _____	g HCS _____	g FIBR _____
	% HC _____	% PROT _____	% LIP _____	% HCS _____	g FSOL _____
Kcal _____	g FINS _____	g AGMI _____	g AGPI _____	g AGS _____	
RCA2 D1:	g HC _____	g PROT _____	g LIP _____	g HCS _____	g FIBR _____
	% HC _____	% PROT _____	% LIP _____	% HCS _____	g FSOL _____
Kcal _____	g FINS _____	g AGMI _____	g AGPI _____	g AGS _____	
RCA2 D2:	g HC _____	g PROT _____	g LIP _____	g HCS _____	g FIBR _____
	% HC _____	% PROT _____	% LIP _____	% HCS _____	g FSOL _____
Kcal _____	g FINS _____	g AGMI _____	g AGPI _____	g AGS _____	
RCA2 D3:	g HC _____	g PROT _____	g LIP _____	g HCS _____	g FIBR _____
	% HC _____	% PROT _____	% LIP _____	% HCS _____	g FSOL _____
Kcal _____	g FINS _____	g AGMI _____	g AGPI _____	g AGS _____	
RCA3 D1:	g HC _____	g PROT _____	g LIP _____	g HCS _____	g FIBR _____
	% HC _____	% PROT _____	% LIP _____	% HCS _____	g FSOL _____
Kcal _____	g FINS _____	g AGMI _____	g AGPI _____	g AGS _____	
RCA3 D2:	g HC _____	g PROT _____	g LIP _____	g HCS _____	g FIBR _____
	% HC _____	% PROT _____	% LIP _____	% HCS _____	g FSOL _____

Kcal _____ g FINS _____ g AGMI _____ g AGPI _____ g AGS _____
RCA3 D3: g HC _____ g PROT _____ g LIP _____ g HCS _____ g FIBR _____
% HC _____ % PROT _____ % LIP _____ % HCS _____ g FSOL _____
Kcal _____ g FINS _____ g AGMI _____ g AGPI _____ g AGS _____

RESULTADOS ANÁLISIS DE LABORATORIO

VISITA 1

Glucosa basal (mg/dL):	Glucosa 2 h (mg/dL):	Insulina (mU/L):
Colesterol Total (mg/dL):	Colesterol LDL (mg/dL):	Colesterol HDL (mg/dL):
Triglicéridos (mg/dL):	Ácido úrico (mg/dL):	Creatinina (mg/dL):
ALT (U/L):	AST (U/L):	GGT (U/L):
apoB (mg/dL):	HbA1c (%):	Otros:

VISITA 2

PCR (mg/dL):	IL-6 (pg/mL):
TNF- α (pg/mL):	LPS (ng/mL):

VISITA 3

PCR (mg/dL):	IL-6 (pg/mL):
TNF- α (pg/mL):	LPS (ng/mL):

Anexo 3: Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos adaptado a productos del mercado mexicano que contienen ENN

SUSTITUTOS DE AZÚCAR			
Número de producto	Tipo	Frecuencia	Cantidad de la porción
SABORIZANTES DE AGUA			
Número de producto	Tipo	Frecuencia	Cantidad de la porción
BEBIDAS			
Número de producto	Tipo	Frecuencia	Cantidad de la porción
CEREALES			
Número de producto	Tipo	Frecuencia	Cantidad de la porción

GELATINAS			
Número de producto	Tipo	Frecuencia	Cantidad de la porción
LÁCTEOS			
Número de producto	Tipo	Frecuencia	Cantidad de la porción
DULCES			
Número de producto	Tipo	Frecuencia	Cantidad de la porción
OTROS			
Número de producto	Tipo	Frecuencia	Cantidad de la porción

LISTA DE REFERENCIA

Sustitutos de azúcar	1. Splenda sobres
	2. Splenda líquido
	3. Splenda Naturals Stevia
	4. Splenda Granulado
	5. Splenda Azúcar y Stevia
	6. Splenda Naturals Mascabado
	7. Stevia Super life
	8. Splenda Stevia líquido
	9. Pure via
	10. N'joy brand stevia
	11. Total sweet
	12. Canderel clásico
	13. Canderel Stevia
	14. Golden Hills
	15. Azúcar BC
	16. Great Value
	17. Valley foods
	18. Selecto Brand
	19. Zulka
	20. Sweeny sobres
Saborizantes de agua	21. Clight
	22. Zuko
	23. Zuko light
	24. Tang
	25. Livean
	26. Nestea
	27. Nature Factory
	28. Frut

	29. Frutimax
Bebidas	30. Ades
	31. Aguafiel
	32. Altea
	33. Arizona
	34. Barrilitos
	35. Bonafont kids
	36. Bonafont Juizzy
	37. Bonafont Levité
	38. Be Light
	39. Ciel mini
	40. Ciel + sabor
	41. Cosecha pura
	42. Clamato
	43. Del valle
	44. E-purita
	45. E-pura minerales
	46. E-pura Essentials
	47. Florida7
	48. Frutsi
	49. Fuze Tea
	50. Gatorade Active
	51. Lipton
	52. Jumex Fresh
	53. Jumex Bida
	54. Jumex Frutzzo
	55. Jumex Ami
	56. Nature`s Factory
	57. Nestlé aguitas

	58. Ocean Spray
	59. Pau pau
	60. Precissimo jugos de sabor
	61. Power ADE sin azúcar
	62. Coca Cola light
	63. Coca Cola sin azúcar
	64. Dr. Pepper light
	65. Fresca
	66. Fanta
	67. Mundet
	68. Manzanita Sol
	69. Manzanita Lift
	70. Mirinda
	71. Peñafiel
	72. Pepsi
	73. Pepsi light
	74. Pepsi Kick
	75. Peñafiel
	76. Peñafiel light
	77. Sangria Casera
	78. Sidral Mundet light
	79. Sprite
	80. Sprite zero
	81. Squirt
	82. Squirt light
	83. Vigor
	84. Valley foods light
	85. Vitaloe
	86. 7Up

	87. 7Up Libre
	88. H2oh
	89. Monster energy
	90. OKF Aloe Vera
	91. Vive 100
	92. Diet snapple
	93. Bonafina
	94. Suerox
	95. Lala Soy Vita
	96. A de coco
	97. GUD almendras
Cereales	98. Avena Instantánea Quaker
	99. Quaker Galletas sin azúcar
	100. Quaker cereal Multibran
	101. Tartas Quaker
	102. Granola Granvita 0% Azúcar
	103. Barra Granvita 0% azúcar
	104. Branli Granola Sin Azúcar
	105. Zuko Avena
	106. Hot Cakes ligeros Pronto
	107. Taifeld's Brownies light
	108. Taifelds galletas
	109. Pan Bimbo Cero Cero 0% azúcar adicionada
	110. Barras Multi grano nuez
	111. Voortman Bakery Galletas
	112. Choc&latte Hojuelas
	113. Nito Bimbo
	114. Bimbo Roles de Canela Glaseados

	115. Donitas espolvoreadas
	116. Hojuelitas 0% sugar free Gran vita
	117. Nestle Fitness
	118. Gran vita Hojuelitas 0% sugar free
	119. Cereal Kelloggs special
	120. Cereal Valley foods
	121. Bran Fruit
	122. Fiber Cookies
Gelatinas	123. Jell-O
	124. Flan Jell-O
	125. D'Gari
	126. D'Gari light
	127. Flan D'Gari
	128. Pronto
	129. Pronto reducida en azúcar
	130. Pronto light
	131. ART
	132. Stevien
	133. Carte D'or Holanda
	134. Valley Foods
	135. McCORMICK
	136. Bambi
	137. Yomi Lala
	138. Dannette
Lácteos	139. Svelty Figura 0%
	140. Lala Cero bebible
	141. Lala bebible
	142. Lala licuado
	143. Lala delicias

	144. Yoplait bebible
	145. Yoplait bebible doble cero
	146. Yoplait disfruta
	147. Yoplait yogurt
	148. Yoplait griego
	149. Yoplait griego sin azúcar
	150. Danone Vitalínea bebible sin azúcar
	151. Activia sin azúcar
	152. Activia bebible
	153. Vitalínea estilo griego
	154. Activia probióticos naturales
	155. Activia Shot Probioticos X2
	156. Oikos
	157. Danone sabor fresa
	158. Gastro protect
	159. Nutri yogurt
	160. Borden leche sabor chocolate
	161. Alpura vaquitas
	162. Benedik Capuccino light
	163. Café ole light
	164. Café Olé cappuccino moka deslactosado
	165. Nesquik leche sabor chocolate reducido en azúcar
	166. Yomi Lala
	167. Lala con café clasico deslactosado
	168. Leche hersheys sabor chocolate
	169. Nescafé capuccino
	170. San marcos lechita
	171. Nutri leche sabor licuado

	172. Coffee Mate vainilla Lite
	173. Yakult 40 LT
	174. Sofúl Yakult bebible
	175. Sofúl Yakult yoghurt
	176. Yoplait mini bebible
	177. Yoplait mini yoghurt
	178. Chiquitín yoghurth
Dulces	179. Trident
	180. Trident Xtra Care
	181. Trident X Layers
	182. Trdient Twist
	183. Clorets freshmint
	184. Halls mini sin azúcar
	185. Orbit menta sin azúcar
	186. Ice Breakers cubos
	187. Ice Breakers pastillas
	188. Cobalt
	189. Wrigley's Winterfresh
	190. Hubba Bubba bubble tap
	191. Juicy Fruit
	192. Wintermint
	193. Smint menta
	194. Caramelos sabor frutas Tasty Diabetics
	195. Jarabe sabor a maple D´Gari
	196. Chocolate Larín sin azúcar
	197. Kranky
	198. Insoireka pinta fruit (obleas)
	199. Hojuelas Choco&latte
	200. Chocolate con leche Choc&latte

	201.Almendras cubiertas con chocolate Choc&latte
	202.Merengues Sweetwell con fresa
	203.Paletas manhattan reducidas en azúcar
	204.Holanda ChikitiFRIZkul
Otros	205.Hershey's Jarabe de Chocolate Light
	206.Mermelada Smucker's Sin Azúcar
	207.Mermelada McCormick Sin Azúcar
	208.Valley Foods mermelada reducida en azúcar
	209.Vitamin Choco genius
	210.CAL C TOSE menos azúcar
	211.Chocomilk 50% menos azúcar
	212.Nesquik en polvo
	213.Polvo Nescafé para Cappuccino Light
	214.Coffee Mate vainilla Lite
	215.Clemente Rebanadas de piña reducidas en azúcar
	216.Be loe trozos de aloe vera en almibar
	217.Jarabe sabor a maple D'Gari

Anexo 4: Cuestionario de actividad física de la Universidad de Laval

Nombre _____ **Fecha** _____

Instrucciones

Cada rectángulo situado a la derecha de la columna de horas corresponde a un periodo de 15 minutos. Cada hora está fraccionada en cuatro periodos de 15 minutos. A partir de la lista de actividades dadas en la columna del lado izquierdo (“Actividades Físicas”), escriba el número correspondiente a la actividad que usted practica durante cada periodo de 15 minutos. Si una actividad es practicada durante un largo periodo (por ejemplo, dormir), usted puede hacer un trazo horizontal continuo en los rectángulos que siguen, hasta que se cambie de actividad.

ACTIVIDADES FÍSICAS		
Categoría de Actividad	Ejemplo de actividades para cada categoría	Gasto energético aprox (kcal kg/15 min)
1	Acostado: dormido o recostado en descanso	0.26
2	Sentado: escuchando clases, comiendo, escribiendo, leyendo, escuchando radio o TV, tomando un baño de tina	0.38
3	De pie o actividad ligera: lavarse, rasurarse, peinarse o cocinar	0.57
4	Vestirse, bañarse, conducir un auto o caminar tranquilo	0.70
5	Trabajo manual ligero: de limpieza (barrer, sacudir, etc.), panadero, zapatero, mecánico, electricista, pintor, oficinista, laboratorista, peluquera, trabajador de industria o granjero (alimentar animales), conducir moto o caminar moderadamente (ir a la escuela o de compras	0.83
6	Actividades deportivas ligeras: volibol, beisbol, golf, boliche, bicicleta (pasear) o futbol colegial	1.20
7	Trabajo manual moderado: obrero (industria o albañil), cargador, trabajo de plantación, forestal o de mina	1.40
8	Actividades deportivas moderadas: bádminton, ciclismo (rápido), danza, gimnasia, caminata, natación, aeróbicos, tenis o trotar	1.50
9	Trabajo manual intenso: forestal (tirar árboles), granjero o campesino (sembrar o arar los campos) Actividades deportivas intensas: carreras a pie, futbol, squash, basquetbol, raquetbol, salto de cuerda, boxeo	1.95

Hora	Minutos			
	0-15	16-30	31-45	46-60
0 am				
1 am				
2 am				
3 am				
4 am				
5 am				
6 am				
7 am				
8 am				
9 am				
10 am				
11 am				
12 pm				
13 pm				
14 pm				
15 pm				
16 pm				
17 pm				
18 pm				
19 pm				
20 pm				
21 pm				
22 pm				
23 pm				

RECOLECCIÓN DE MUESTRA DE HECES



1. Lávese las manos con agua y jabón antes de iniciar la recolección de muestras de heces



2. Antes de evacuar, colocar un plato desechable sobre el agua dentro del escusado.



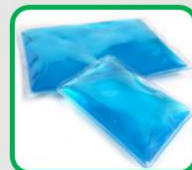
3. Realizar la evacuación. No se debe orinar en la muestra.



4. Colocarse los guantes y abrir el bote de recolección



5. Tomar parte de la muestra y colocarla dentro del bote de recolección. Cerrar adecuadamente.



6. Colocar los geles previamente congelados dentro de la hielera.



7. Poner el bote de recolección dentro de la hielera.



8. Dejar la hielera dentro del refrigerador hasta transportar la muestra.

Anexo 6: Formato de apego a la intervención



INCMNSZ

**Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas /
Departamento de Endocrinología y Metabolismo**

Protocolo de investigación: “Cambios en la sensibilidad a la insulina en hígado y músculo esquelético, microbiota intestinal y concentraciones postprandiales de GLP-1 provocados por el consumo de sucralosa vs placebo durante 30 días en adultos aparentemente sanos”.

Paciente: _____ Iniciales: _____

Folio Protocolo: _____ ID UIEM: _____ Total de cápsulas consumidas: _____

Instrucciones: marcar las casillas con ✓ o ✗ de acuerdo con si consumí o no la cápsula correspondiente a cada tiempo de comida en cada día.

Día	Cápsula Desayuno	Cápsula Comida	Cápsula Cena	¿Qué síntomas tuvo?
#1 Fecha:				
#2 Fecha:				
#3 Fecha:				
#4 Fecha:				
#5 Fecha:				
#6 Fecha:				
#7 Fecha:				
#8 Fecha:				
#9 Fecha:				
#10 Fecha:				
#11 Fecha:				
#12 Fecha:				
#13 Fecha:				

Día	Cápsulas en desayuno	Cápsulas en comida	Cápsulas en cena	¿Qué síntomas tuve?
#14 Fecha:				
#15 Fecha:				
#16 Fecha:				
#17 Fecha:				
#18 Fecha:				
#19 Fecha:				
#20 Fecha:				
#21 Fecha:				
#22 Fecha:				
#23 Fecha:				
#24 Fecha:				
#25 Fecha:				
#26 Fecha:				
#27 Fecha:				
#28 Fecha:				
#29 Fecha:				
#30 Fecha:				