

Amigo o enemigo: efectos del consumo de la sucralosa en la salud humana

Friend or foe: effects of sucralose consumption on human health

AARÓN N. MANJÁRREZ-REYNA¹, ARANZA MEJÍA-MUÑOZ¹, JOSÉ A. AGUAYO-GUERRERO², GALILEO ESCOBEDO² 
Y SONIA LEÓN-CABRERA^{1*} 

¹Facultad de Estudios Superiores-Iztacala, Unidad de Investigación en Biomedicina, UNAM, EDOMEX; ²Laboratorio de Inmunometabolismo, División de Investigación, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Ciudad de México. México

RESUMEN

La sucralosa es un edulcorante artificial no calórico consumido ampliamente, que se reconoce por su capacidad para prevenir picos glucémicos en sangre y disminuir su impacto en la ingesta de calorías, por lo que es ampliamente usado en alimentos y bebidas con sabor dulce en personas con obesidad y diabetes. A pesar de su reputación como sustancia inocua, la Organización Mundial de la Salud emitió una alerta global en 2023 sobre posibles implicaciones metabólicas asociadas con el consumo de sucralosa. Esta revisión tiene como objetivo explorar los efectos de la sucralosa en la salud humana, incluyendo su metabolismo, la participación del receptor del sabor dulce T1R3 y las vías de señalización relacionadas con este, las acciones de la sucralosa sobre la saciedad, las respuestas en el metabolismo de carbohidratos, los cambios en el microbioma y la inflamación intestinal. Profundizar en la comprensión de los efectos de la sucralosa a nivel sistémico permitirá obtener una perspectiva más completa, promoviendo estudios adicionales para asegurar que su consumo sea considerado seguro para la población.

Palabras clave: Sucralosa. Edulcorantes artificiales no calóricos. Obesidad. Inflamación intestinal. Microbioma.

ABSTRACT

Sucralose is a widely consumed food additive known for its ability to prevent blood glucose spikes and reduce caloric intake. Initially developed for the treatment of obesity and diabetes, its use has expanded, becoming a common component in a wide range of foods and beverages consumed by people of all ages and social backgrounds. Despite its reputation as a harmless substance, the World Health Organization issued a global warning in 2023 regarding potential metabolic implications associated with sucralose consumption. This review aims to explore the effects of sucralose on human health, including its metabolism, the role of the sweet taste receptor T1R3, and associated signaling pathways. It also examines sucralose's impact on satiety, carbohydrate metabolism, microbiome alterations and intestinal inflammation. Gaining a deeper understanding of sucralose's effects will offer a more comprehensive perspective and support further studies to ensure its safe consumption by the general population.

Keywords: Sucralose. Non-caloric sweeteners. Obesity. Intestinal inflammation. Microbiome.

*Correspondencia:

Sonia León-Cabrera

E-mail: soleonca@comunidad.unam.mx

Fecha de recepción: 11-04-2025

Fecha de aceptación: 15-07-2025

DOI: 10.24875/RME.25000020

Disponible en internet: 19-12-2025

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2025;12:183-192

2462-4144 / © 2025 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La sucralosa es un aditivo alimentario que se utiliza para aportar dulzor a los alimentos y bebidas sin contribuir con una carga calórica sustancial¹. Este edulcorante no calórico domina el mercado mundial de endulzantes, representando el 30% del mercado de edulcorantes en EE.UU.². Presente en más de 4,500 productos alimenticios y bebidas, la sucralosa desempeña un papel fundamental en la industria alimentaria y se estima que fortalecerá su presencia en el mercado².

La sucralosa fue descubierta en 1976 por Shashikant Phadnis, químicamente identificada como 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-β-D-fructofuranosil-4-cloro-4-desoxi-α-D-galactopiranosido por ser un edulcorante artificial derivado de la sacarosa³. Se encuentra presente en una variedad enorme de alimentos y bebidas, ya que posee características únicas como una prolongada estabilidad en estado sólido y resistencia en soluciones con distintos niveles de pH y es 600 veces más dulce que el azúcar común⁴.

Durante años, la sucralosa se ha considerado una sustancia inocua. En 1998, el Comité Mixto de Expertos en Aditivos Alimentarios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)/Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) clasificó este edulcorante como un producto seguro⁵, mientras que la Food and Drug Administration (FDA) ha declarado que la sucralosa es segura para el consumo infantil y para personas con diabetes, otorgándole una ingesta diaria aceptable para este edulcorante de 5 mg/kg de peso corporal⁶. En un principio, la sucralosa parecía ofrecer una solución novedosa ante el creciente aumento de la obesidad y las enfermedades metabólicas, sin embargo, a pesar de su aparente inocuidad, la OMS ha emitido recientemente una alerta indicando que el consumo de sucralosa podría estar relacionado con inflamación sistémica y enfermedades metabólicas⁷.

MÉTODO

El presente artículo de revisión se ha elaborado de acuerdo con las guías de la declaración PRISMA

(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Para identificar literatura relevante, se realizaron búsquedas en bases de datos como PubMed y Google Scholar limitando los resultados a artículos publicados en los últimos 10 años. Las palabras clave utilizadas fueron ("sucralose") AND "obesity" AND ("T1R3" OR "metabolism") AND ("inflammation" OR "microbiota"). Los criterios de inclusión fueron: publicaciones en inglés y español con texto completo disponible, estudios que incluyeran alteraciones metabólicas y sucralosa, investigaciones que discutieran efectos en la inflamación intestinal, y estudios sobre alteraciones en la barrera epitelial. Los artículos con texto completo disponible se seleccionaron después de la identificación de los resultados de búsqueda.

METABOLISMO DE LA SUCRALOSA

La sucralosa constituye una molécula de sacarosa modificada en la que tres átomos de cloro reemplazan a tres grupos hidroxilo⁸. Esta leve alteración estructural induce cambios funcionales significativos, como una baja absorción, de tan solo el 16%, en el intestino delgado en comparación con la glucosa y la fructosa⁸.

El paso de este edulcorante desde el lumen intestinal hasta los enterocitos involucra el cotransportador de sodio-glucosa tipo 1 (SGLT-1)⁹. A su vez, el receptor del sabor dulce tipo 1 miembro 3 (T1R3) y la proteína G gustducina, presentes en las células enteroendocrinas, son capaces de detectar moléculas dulces como la sacarosa o la sucralosa en los intestinos. Esta interacción provoca un aumento en la expresión del SGLT-1, lo que facilita la absorción de glucosa⁹.

La sucralosa se elimina del cuerpo humano principalmente por las heces y el resto por la orina, solo el 16% se absorbe en el tracto gastrointestinal superior⁴. Aunque una cantidad considerable de sucralosa se elimina sin cambios, investigaciones recientes han descubierto la presencia de metabolitos conjugados con glucurónido de sucralosa en las heces⁴. Estos hallazgos subrayan la necesidad de investigar no

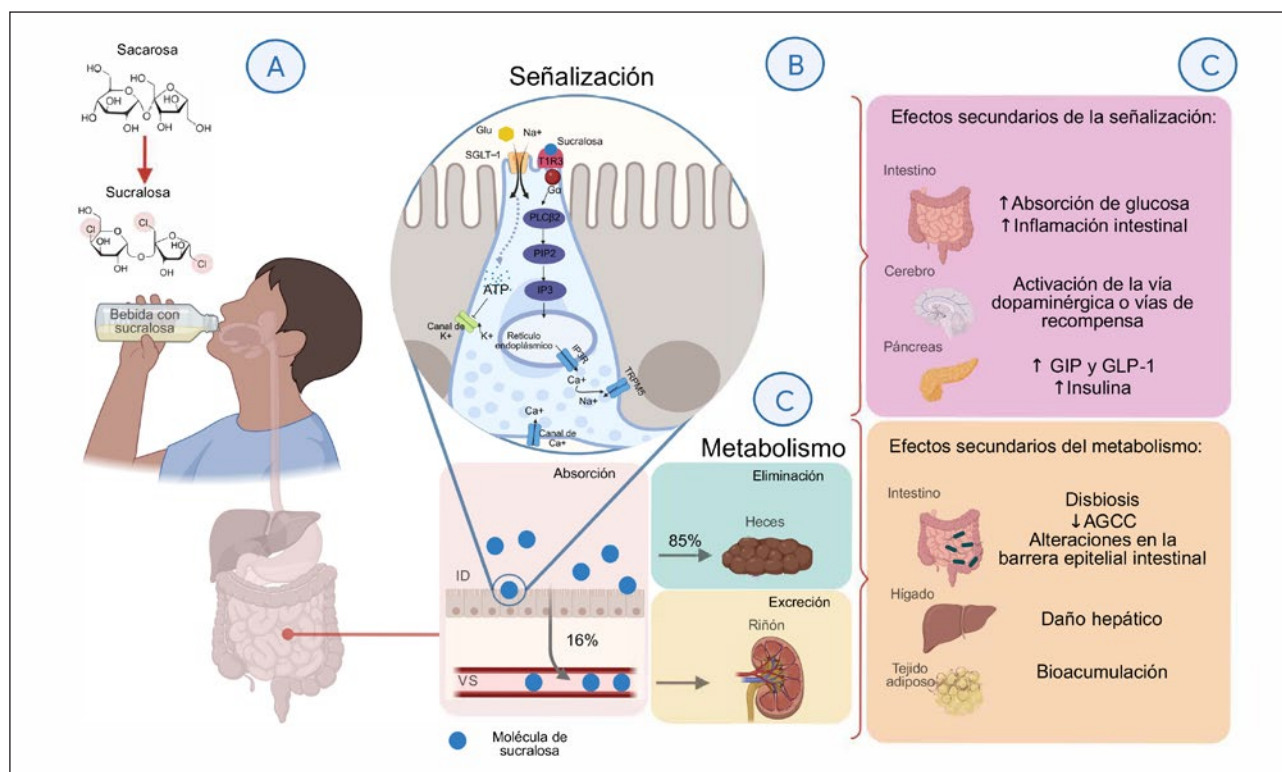


Figura 1. Metabolismo y señalización de la sucralosa y sus efectos secundarios. A: la sucralosa es una molécula que deriva de la sacarosa a la cual se le han sustituido tres grupos hidroxilo por tres átomos de cloro, lo cual le confiere la capacidad de ser poco absorbida en el tracto gastrointestinal. Se ingiere por vía oral, principalmente por medio de bebidas azucaradas. B: una vez ingerida la sucralosa, esta llega al ID, donde se acopla a los receptores del sabor dulce T1R2/T1R3. Esto desencadena una cascada de señalización que involucra a la $G\alpha$, la PLCβ2, el PIP2, el IP3, el IP3Rs en el retículo endoplásmico y el TRPM5; como resultado, se abren canales iónicos de calcio y potasio, sumado a la entrada de sodio que proviene de la activación del cotransportador SGLT-1, iniciando así la despolarización de la célula neuropodal, que culmina en la liberación de neurotransmisores que comunicarán la recepción del sabor dulce. C: en cuanto al metabolismo del edulcorante, la mayor parte no es absorbida y se excreta en heces, solo aproximadamente el 16% de la sucralosa pasará del lumen intestinal a los VS, donde será eliminada durante las próximas horas mediante excreción renal. D: existen varios efectos secundarios derivados de la señalización de la sucralosa. En el intestino aumenta la absorción de glucosa, ya que la activación de T1R2/T1R3 induce la activación de SGLT-1, que ingresa glucosa y sodio a las células. Por otro lado, se han reportado aumentos en los niveles de citocinas intestinales proinflamatorias. Los receptores T1R2/T1R3 también se encuentran en el páncreas, lo que desencadena el aumento de la secreción de GIP, GLP-1 y también insulina; lo anterior puede desencadenar una desregulación metabólica caracterizada por hiperglucemia e hiperinsulinemia. Además, la señalización neuronal del edulcorante activa las vías dopaminérgicas relacionadas con el sistema de recompensa, lo cual favorece una mayor ingesta de bebidas azucaradas. En cuanto a los efectos secundarios de su metabolismo, se han reportado alteraciones intestinales como disbiosis, caracterizada por una disminución de las bacterias productoras de AGCC, alteraciones de la permeabilidad intestinal y daño hepático. Algunos estudios demuestran que la sucralosa se puede bioacumular y puede ejercer sus efectos secundarios a largo plazo. AGCC: ácidos grasos de cadena corta; GIP: péptido insulínico dependiente de glucosa; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; $G\alpha$: α -gustaducina; ID: intestino delgado; IP3: inositol 1,4,5- trifosfato; IP3Rs: receptor IP3 en el retículo endoplásmico; PIP2: fosfatidilinositol 4,5- bifosfato; PLCβ2: fosfolipasa Cβ2; SGLT-1: cotransportador de sodio-glucosa tipo 1; T1R2: receptor del sabor tipo 1 miembro 2; T1R3: receptor del sabor tipo 1 miembro 3; TRPM5: canal de cationes, miembro 5 de la subfamilia M del canal de potencial transitorio de receptores catiónicos; VS: vasos sanguíneos.

solo el metabolismo de la sucralosa, sino también el impacto de los metabolitos de este edulcorante en los procesos de absorción y excreción. Cabe destacar que la sucralosa puede permanecer en el torrente sanguíneo por más de 18 horas después de su ingestión² (Fig. 1, A y C).

SUCRALOSA Y T1R3

La percepción del sabor dulce está mediada por un receptor acoplado a proteína G ubicado en las papilas gustativas de la cavidad oral¹⁰. Este receptor constituye

un heterodímero formado por T1R3 y el receptor del sabor tipo 1 miembro 2 (T1R2)¹⁰. Es importante destacar que el receptor del sabor dulce se expresa no solo en las papilas gustativas, sino también en diversos tejidos como el cerebro, el páncreas, el intestino delgado y el colon^{10,11}. Generalmente, los edulcorantes no calóricos interactúan con la familia T1R de receptores del sabor dulce a través de la proteína G asociada con la α -gustducina ($G\alpha$), lo que conduce a un aumento en los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y una mayor liberación de neurotransmisores¹².

Específicamente, la sucralosa se une a su receptor en las células gustativas, lo que induce la disociación de la $G\alpha$. Este evento inicia la activación de la fosfolipasa C, que escinde el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) en inositol 1,4,5-trifosfato (IP3). A su vez, el IP3 estimula la liberación de calcio, activando el canal de cationes TRPM5 (miembro 5 de la subfamilia M del canal de potencial transitorio de receptores catiónicos), lo que facilita la entrada de Na^+ . Como consecuencia, se abre el canal pannexina 1, liberando adenosina trifosfato (ATP) en la hendidura sináptica. Este complejo proceso estimula las fibras nerviosas eferentes, transmitiendo la sensación de dulzor¹³. Azúcares y edulcorantes como sucralosa, acesulfamo potásico y sacarosa se unen a los sitios T1R2 y T1R3 de los receptores del sabor dulce en la lengua. Por el contrario, otros edulcorantes como el aspartamo se unen exclusivamente a T1R2¹⁴. La combinación de receptores del sabor dulce T1R2 y T1R3 detecta la concentración de glucosa luminal dentro de las células enteroendocrinas. Cuando se supera el umbral, se activa la vía de señalización del sabor que incluye T1R2, T1R3 y $G\alpha$. Como resultado, se incrementa la producción de incretinas como el péptido insulinoatrópico dependiente de glucosa (GIP) y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) (Fig. 1B)⁹. Estas hormonas regulan el apetito, la motilidad intestinal y la secreción de insulina¹⁵, siendo el GLP-1 un regulador directo del hipotálamo, promoviendo la sensación de saciedad y reduciendo la motilidad gástrica, lo que retrasa el vaciamiento gástrico y prolonga la sensación de llenura¹⁶.

Dentro del sistema gastrointestinal, se activa una vía similar a la de la cavidad oral, lo que resulta en la regulación positiva del SGLT-1¹¹. Posteriormente, se activa el transportador de glucosa GLUT-2, lo que facilita la movilización de glucosa hacia el torrente sanguíneo¹¹.

Como se mencionó anteriormente, tanto la sucralosa como la sacarosa se unen al receptor T1R2/T1R3; sin embargo, los efectos producidos por estas moléculas difieren significativamente. El azúcar, al ser una molécula hidrofílica, es pobremente absorbida por las papilas gustativas⁵. En contraste, la sucralosa, una molécula hidrofóbica con un sabor dulce intenso, es absorbida de manera más eficaz por las papilas gustativas. Además, en ratones *knockout* para T1R3, la preferencia por la sucralosa se elimina, mientras que la preferencia por el azúcar solo disminuye¹⁷. Imágenes funcionales del cerebro en humanos revelan además diferencias entre estas dos moléculas, ya que la sacarosa provoca una respuesta cerebral más intensa en la ínsula anterior, el opérculo frontal, el cuerpo estriado y la corteza cingulada anterior en comparación con la sucralosa, activando las áreas dopaminérgicas del mesencéfalo¹⁸ (Fig. 1D). En relación con esto, cobra relevancia el papel de un tipo celular descubierto recientemente: las células neuropodales. Estas células epiteliales sensoriales intestinales permiten la transmisión de señales desde el entorno intestinal hacia el cerebro¹⁹. Tanto en humanos como en animales, la preferencia por el azúcar convencional frente a los edulcorantes no calóricos está vinculada precisamente a las células neuropodales²⁰. En el intestino, las células neuropodales forman sinapsis con neuronas vagales sensibles al azúcar para transmitir estímulos al cerebro. Las células neuropodales duodenales marcadas con colecistoquinina (CCK) transmiten estímulos de edulcorantes y azúcares hacia el nervio vago utilizando receptores del sabor dulce y transportadores sodio-glucosa²⁰. Los dos tipos de estimulación azucarada provocan vías neuronales distintas: los edulcorantes estimulan la neurotransmisión purinérgica, mientras que el azúcar convencional estimula la neurotransmisión glutamatérgica²⁰. En resumen, la preferencia por el azúcar frente a los edulcorantes en ratones depende de la señalización glutamatérgica de las células neuropodales²⁰.

SUCRALOSA Y SACIEDAD

Wang et al. realizaron un estudio en moscas de la especie *Drosophila melanogaster* investigando los efectos a largo plazo de la sucralosa sobre la homeostasis

energética²¹. Las moscas alimentadas con sucralosa mostraron un desequilibrio crónico, lo que condujo a hiperactividad, insomnio, intolerancia a la glucosa e hiperfagia. Estos efectos fueron reversibles tras la eliminación de la sucralosa, y la respuesta fue mediada por el neuropéptido F (equivalente al neuropéptido Y en mamíferos), conocido por estimular el apetito. El estudio también reveló que el consumo de sucralosa activaba una respuesta hipotalámica al ayuno mediante la activación de la proteína cinasa activada por AMP, lo que indica que el consumo crónico de sustancias dulces activa una respuesta neuronal de inanición conservada, incrementando la motivación para comer²¹.

A la luz de esta información, surge la pregunta de si la sucralosa por sí sola induce cambios metabólicos o si requiere una combinación con otros alimentos. En un estudio realizado por Sánchez-Tapia et al. en ratas, una dieta con sucralosa incrementó la secreción de incretinas como GIP y GLP-1²². Cuando se combinó con una dieta alta en grasas, el efecto se amplificó, resultando en niveles más altos de GIP y GLP-1 y una disminución en los niveles de GLUT-4 en el tejido adiposo blanco, lo que llevó a hiperglucemia. La sucralosa también aumentó la expresión de los receptores del sabor T1R2 y T1R3 en la lengua y en el epitelio del intestino delgado, lo que resultó en hiperinsulinemia²².

Geraedts et al. estudiaron células tumorales intestinales productoras de secretina (STC-1) en presencia de sucralosa y encontraron niveles elevados de CCK y GLP-1. La combinación de proteína de guisante con sucralosa aumentó aún más los niveles de CCK y GLP-1, lo que sugiere un efecto sinérgico al combinar elementos dietéticos²³. El tejido duodenal humano estimulado con sucralosa más proteína de guisante también mostró niveles elevados de CCK y GLP-1²³. La CCK y el GLP-1 ejercen múltiples efectos sobre el apetito, incluyendo el aumento de la sensación de saciedad y el retraso del vaciamiento gástrico¹⁶. En contraste, el impacto del GIP sobre la saciedad no es tan marcado como el del GLP-1; algunos estudios sugieren que podría influir indirectamente en el apetito por medio de sus efectos sobre la secreción de insulina y el metabolismo de la glucosa¹⁶.

Además de las incretinas, la leptina, secretada por los adipocitos, desempeña un papel importante en

el eje apetito-saciedad²⁴. Niveles elevados de leptina durante periodos prolongados pueden conducir a resistencia a la leptina, aumentando el umbral para sentir saciedad²⁴. Kohno et al. descubrieron que las neuronas activadas por leptina también son estimuladas por la sucralosa, lo que sugiere que el consumo de sucralosa podría alterar el eje apetito-saciedad y elevar el umbral para sentirse lleno²⁵.

SUCRALOSA Y EL METABOLISMO ENERGÉTICO

La sucralosa se ha identificado como un activador de los receptores del sabor dulce en células β pancreáticas y células enteroendocrinas, lo que conduce al aumento en la secreción de hormonas clave, incluidas las incretinas e insulina²⁶. Estudios recientes destacan la necesidad de una exposición directa de carbohidratos a la mucosa del intestino delgado para la secreción de GLP-1 y GIP²⁷.

Los receptores del sabor dulce en líneas celulares enteroendocrinas de ratón (GLUTag y STC-1) están colocalizados con GLP-1 y GIP¹⁷, lo que podría explicar el aumento de estas incretinas cuando se estimulan con sucralosa. Estudios en humanos, roedores e *in vitro* muestran que la sucralosa puede alterar los niveles de glucosa, insulina y GLP-1²⁸.

En un estudio realizado por Ragi et al., ratas alimentadas con sucralosa durante siete semanas mostraron un aumento de peso y grasa corporal hasta la tercera semana de tratamiento, lo que indica que los cambios inducidos por la sucralosa no son inmediatos, sino que ocurren con una exposición constante²⁹. Qian et al. revelaron que dosis bajas de sucralosa mejoraron la intolerancia a la glucosa, pero dosis más altas con el tiempo aumentaron los niveles de GLP-1 y glucosa sérica tanto en ratas como en humanos³⁰.

El impacto del consumo de sucralosa está influenciado por el estado de salud de los individuos, sin embargo, el consumo en sujetos sanos puede generar alteraciones metabólicas, tal como lo demuestran Gómez-Arauz et al., que reportaron un aumento en marcadores celulares de inflamación sistémica, glucosa en sangre y niveles de insulina en adultos

jóvenes sanos que consumieron diariamente una cantidad de sucralosa equivalente a la contenida en una bebida *light* de 500 ml³¹. Por otro lado, Lertrit et al. observaron una menor sensibilidad a la insulina y una respuesta insulínica aguda en sujetos sanos que recibieron una píldora de sucralosa de 200 mg durante cuatro semanas, aunque también se observó un aumento en la liberación de GLP-1³².

SUCRALOSA Y CAMBIOS EN EL MICROBIOMA

Estudios recientes sugieren que el consumo de sucralosa puede provocar disbiosis, afectando negativamente la composición de la microbiota intestinal. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), derivados de la dieta, se unen a receptores acoplados a proteínas G en el tracto gastrointestinal¹². Una reducción de bifidobacterias, junto con un aumento de enterobacterias, da lugar a inflamación crónica de grado bajo, asociada a condiciones como la resistencia a la insulina y el aumento de la permeabilidad intestinal¹². Dai et al. observaron signos de inflamación intestinal y una reducción de bacterias productoras de butirato en la descendencia de ratonas alimentadas con sucralosa durante el embarazo y la lactancia³³.

Se sabe que los cambios en el microbioma intestinal contribuyen al desarrollo de inflamación. En un estudio de Bian et al., ratas expuestas a sucralosa durante seis meses presentaron alteraciones en la microbiota intestinal, aumento en la actividad de genes proinflamatorios en el hígado, y niveles elevados de metaloproteínasa 2 (MMP-2), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL) 6 e óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS)³⁴. Los niveles elevados de MMP-2 e iNOS se asocian con una mayor actividad de TNF- α e IL-1 β , citocinas clásicamente proinflamatorias³⁴. El estudio también identificó mayores niveles de la bacteria *Ruminococcus* sp. en el grupo con sucralosa, una bacteria comúnmente hallada en personas con enfermedad de Crohn (EC)³⁴. Además, el grupo que consumió sucralosa mostró un aumento en los genes de resistencia a múltiples fármacos, una reducción de los ácidos biliares secundarios con funciones antimicrobianas y alteraciones en el metabolismo del

triptófano, lo que llevó a un aumento del ácido quínico proinflamatorio y una disminución del ácido quinurénico, que es antiinflamatorio y neuroprotector³⁴. En modelos murinos de EC, se encontró que la sucralosa promovía el desarrollo de proteobacterias intestinales³⁵.

En un estudio de Zheng et al., ratones expuestos a diferentes dosis de sucralosa (0.0003, 0.003, 0.03 y 0.3 mg/ml) durante 16 semanas mostraron un aumento en *Tenacibaculum*, *Ruegeria*, *Staphylococcus* y *Allobaculum* en el yeyuno, íleon y colon en comparación con el grupo control³⁶. Además, el consumo de sucralosa en humanos durante diez semanas resultó en un aumento en la abundancia relativa de *Blautia coccoides* y una disminución de *Lactobacillus acidophilus* en comparación con el grupo control³⁷.

Investigaciones recientes sugieren que los cambios en el microbioma pueden impactar a la descendencia. Durante el último trimestre del embarazo ocurre una transferencia de bacterias desde el intestino materno hacia la leche materna, facilitada por diversas células del sistema inmunitario³⁸. La sucralosa tiene el potencial de alterar la composición de la microbiota intestinal materna y, en consecuencia, esto podría afectar la leche materna durante el proceso de transferencia bacteriana. De hecho, según un informe de Tapia-González y su equipo, las mujeres con un alto consumo de edulcorantes no calóricos, incluida la sucralosa, presentan una mayor presencia de bacterias *Methanobrevibacter* sp. en el calostro³⁹. Evidencia previa ha establecido un vínculo entre la presencia aumentada de este grupo bacteriano y la obesidad en niños mexicanos³⁹.

SUCRALOSA E INFLAMACIÓN

Wang et al. reportaron que la sucralosa incrementa el riesgo de colitis en ratas⁴⁰. En su estudio, el consumo de este edulcorante se asoció con mayor peso corporal, mayor actividad de la enfermedad, niveles elevados de ácido d-láctico en suero y mayores concentraciones de TNF- α e IL-1 β en el tejido intestinal en comparación con las ratas del grupo control. El mismo grupo de investigación informó que la

sucralosa aumentó el número y el tamaño de los tumores colorrectales inducidos por azoximetano y dextrán sulfato de sodio en ratones⁴¹. En el grupo tratado con sucralosa, se observó un aumento en las vías inflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 y la señalización TLR4/Myd88/NF- κ B), así como en las vías de señalización tumoral asociadas a STAT3/VEGF⁴¹. Además, tanto Bian et al. como Rodríguez-Palacios et al. reportaron que la sucralosa podría agravar la actividad inflamatoria intestinal en ratones con riesgo de EC^{34,35}. Debido a una posible disbiosis intestinal, se cree que la sucralosa podría ser un factor principal en el desarrollo de enfermedades inflamatorias intestinales⁴². Esta información se alinea con evidencia en el modelo del ratón expuesto a azoximetano y dextrán sulfato de sodio, en el que la sucralosa disminuye la cantidad de células caliciformes y la producción de mucinas en el intestino delgado, lo que se asocia con un aumento de citocinas inflamatorias (datos no publicados).

Las bacterias intestinales desempeñan un papel importante en la degradación de esta capa de moco que recubre el intestino al descomponer las cadenas laterales de carbohidratos de la mucina. Por lo tanto, alterar las proporciones de la microbiota puede ser perjudicial y desencadenar enfermedades inflamatorias intestinales al afectar la capa de moco intestinal⁴³.

Dai et al. realizaron un estudio en ratones que fueron tratados con sucralosa únicamente durante el embarazo y la lactancia³⁶. A las 12 semanas de edad, los ratones fueron sacrificados, y se observó una mayor expresión hepática de IL-6 y TNF- α en comparación con el grupo control. Las consecuencias inflamatorias del consumo de sucralosa pueden persistir a lo largo de generaciones, como lo demuestra el estudio de Aguayo-Guerrero et al.⁴⁴, en el cual madres expuestas al edulcorante se clasificaron en alta ingesta de sucralosa (HSI) o más de 36 mg de sucralosa por día durante el embarazo, y baja ingesta de sucralosa (LSI) o de menos de 60 mg de sucralosa por semana. Se demostró que los recién nacidos de madres con HSI presentaban un aumento sustancial en el porcentaje de monocitos inflamatorios no clásicos en comparación con los neonatos de madres con LSI. Además, el tejido del cordón umbilical de los bebés de madres con HSI mostró niveles más altos de IL-1 β y TNF- α , y una menor expresión de IL-10 que la encontrada en

los recién nacidos de madres con LSI. Esta evidencia demuestra que una alta ingesta de sucralosa durante el embarazo afecta las características metabólicas e inflamatorias de los neonatos.

SUCRALOSA Y BARRERA EPITELIAL INTESTINAL

La barrera epitelial intestinal regula la permeabilidad del intestino y está conformada por uniones estrechas entre las células epiteliales, la capa de moco y la producción de péptidos antimicrobianos por parte de las células de Paneth. Esta estructura impide el paso de sustancias nocivas, antígenos lumenales y patógenos⁴⁵. Cuando esta barrera se ve comprometida, se permite el paso de microorganismos o compuestos dañinos, lo que activa el sistema inmunitario subyacente y desencadena una respuesta proinflamatoria, como se ha observado en diversas enfermedades inflamatorias intestinales⁴⁶.

La exposición a sucralosa durante la gestación y la lactancia altera la integridad epitelial en la descendencia, evidenciada por una disminución en la expresión de ARN mensajero (ARNm) de MUC2 y en la cantidad de células positivas para esta proteína (uno de los principales productos de las células caliciformes, esenciales para la formación de la capa mucosa). Asimismo, se observa una marcada reducción en el número de células caliciformes, una disminución en la expresión de genes que codifican proteínas de unión estrecha como claudina-1, claudina-3 y ZO-1, así como una reducción de SIgA (inmunoglobulina secretora), determinada mediante inmunofluorescencia⁴⁷. Además, se han reportado alteraciones morfológicas en los gránulos de las células de Paneth, junto con una disminución en la producción de lisozima y criptidinas 1 y 5³³.

Estudios *in vitro* han demostrado que tanto la sucralosa como su metabolito sucralosa-6-acetato reducen la resistencia eléctrica transepitelial y aumentan la permeabilidad en monocapas epiteliales colónicas humanas⁴⁸. Se ha propuesto que estos efectos podrían deberse a la interacción de la sucralosa con T1R3, aunque el mecanismo exacto aún no se

ha dilucidado por completo⁴⁹ (Fig. 1). La sucralosa también puede afectar la diferenciación de linfocitos T. Zani F. et al.⁵⁰ administraron sucralosa a ratones Rag2-/- y observaron una reducción en la proliferación de linfocitos T CD4+ y CD8+, así como una incapacidad de estas células para diferenciarse hacia un perfil Th1. Estos hallazgos sugieren que la exposición temprana a sucralosa podría interferir con el desarrollo adecuado del sistema inmunitario, especialmente en el establecimiento de poblaciones de linfocitos T en los distintos compartimentos inmunitarios del intestino.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El consumo de un edulcorante artificial de uso común como la sucralosa está asociado con diversos efectos adversos para la salud. A pesar de haber sido considerada segura en estudios anteriores, investigaciones recientes sugieren posibles vínculos con inflamación sistémica, enfermedades metabólicas, alteraciones en la microbiota intestinal, daño hepático y efectos tóxicos a nivel celular.

Es crucial destacar la persistencia de la sucralosa en el organismo, su capacidad para atravesar la placenta y su presencia en la leche materna, lo que genera preocupación sobre la exposición prenatal y neonatal. Además, se resalta la variabilidad en la absorción y el metabolismo de la sucralosa en diferentes grupos poblacionales, incluidos niños y adultos.

La interacción de la sucralosa con los receptores del sabor dulce (T1R2/T1R3) y sus efectos sobre la señalización celular, así como su impacto en la saciedad y la regulación metabólica, son aspectos clave que requieren una comprensión más profunda. Este artículo presenta evidencia de que el consumo de sucralosa puede afectar el microbioma intestinal, desencadenar respuestas inflamatorias y contribuir potencialmente al desarrollo de alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina. Esta revisión también resalta la posible toxicidad celular de la sucralosa, especialmente cuando se expone a altas temperaturas durante procesos de cocción, y su presencia en productos más allá del ámbito alimentario, como

los líquidos para cigarrillos electrónicos. Finalmente, el artículo subraya la necesidad de reconsiderar la seguridad y el impacto a largo plazo del consumo de sucralosa, cuestionando su aparente inocuidad a la luz de evidencia que sugiere efectos nocivos para la salud de niñas, niños, adultos jóvenes y mujeres embarazadas. Este trabajo busca ofrecer una visión integral de los posibles riesgos asociados con la sucralosa, los cuales podrían tener implicaciones significativas para la salud pública y requieren su regulación mediante nuevas políticas alimentarias centradas en las personas y no en las industrias.

DESCARGO DE RESPONSABILIDAD

Las opiniones expresadas en el artículo enviado son nuestras y no representan la postura oficial de la institución o el financiador.

AGRADECIMIENTOS

Al Programa de Apoyo a proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) IN201724. A. Manjárez recibió el apoyo del Programa Investigadoras e Investigadores COMECYT-EDOMEX 2023.

FINANCIAMIENTO

Programa de Apoyo a proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) IN201724.

CONFLICTO DE INTERESES

A. Mejía-Muñoz es estudiante del programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), y recibe una beca por parte del SECIHTI (1269973).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

REFERENCIAS

- Durán Agüero S, Angarita Dávila L, Escobar Contreras MC, Rojas Gómez D, de Assis Costa J. Noncaloric sweeteners in children: a controversial theme. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1-7.
- Risdon S, Battault S, Romo-Romo A, Roustit M, Briand L, Meyer G, et al. Sucralose and cardiometabolic health: current understanding from receptors to clinical investigations. *Adv Nutr*. 2021;12(4):1500-13.
- Magnuson BA, Roberts A, Nestmann ER. Critical review of the current literature on the safety of sucralose. *Food Chem Toxicol*. 2017;106:324-55.
- Grice HC, Goldsmith LA. Sucralose—an overview of the toxicity data. *Food Chem Toxicol*. 2000;38:1-6.
- Knight I. The development and applications of sucralose, a new high-intensity sweetener. *Can J Physiol Pharmacol*. 1994;72(4):435-9.
- Grotz VL, Munro IC. An overview of the safety of sucralose. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009;55(1):1-5.
- World Health Organization. Use of non-sugar sweeteners: WHO guideline [Internet]. World Health Organization; 15 may 2023. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073616>
- Quagliano PV. Is sucralose ingestion acceptable before 18F-FDG PET/CT imaging? *J Nucl Med Technol*. 2013;41(3):182-3.
- Margolske RF, Dyer J, Kokrashvili Z, Salmon KSH, Ilegems E, Daly K, et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(38):15075-80.
- Shi Q, Zhu X, Deng S. Sweet taste receptor expression and its activation by sucralose to regulate glucose absorption in mouse duodenum. *J Food Sci*. 2021;86(2):540-5.
- Ahmad SY, Friel JK, Mackay DS. Effect of sucralose and aspartame on glucose metabolism and gut hormones. *Nutr Rev*. 2020;78(9):725-46.
- Liauchonak I, Qorri B, Dawoud F, Riat Y, Szwedczuk MR. Non-nutritive sweeteners and their implications on the development of metabolic syndrome. *Nutrients*. 2019;11(3):644.
- Laffitte A, Neiers F, Briand L. Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(4):379-85.
- Fernstrom JD, Munger SD, Sciafani A, de Araujo IE, Roberts A, Molinary S. Mechanisms for Sweetness. *J Nutr*. 2012;142(6):1134S-1141S.
- 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. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(38):15069-74.
- Holst JJ. Incretin hormones and the satiation signal. *Int J Obes*. 2013;37(9):1161-8.
- Ma J, Bellon M, Wishart JM, Young R, Blackshaw LA, Jones KL, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2009;296(4):G735-9.
- Frank GKW, Oberndorfer TA, Simmons AN, Paulus MP, Fudge JL, Yang TT, et al. Sucrose activates human taste pathways differently from artificial sweetener. *Neuroimage*. 2008;39(4):1559-69.
- Kaelberer MM, Rupprecht LE, Liu WW, Weng P, Bohórquez DV. Neuropod cells: the emerging biology of gut-brain sensory transduction. *Annu Rev Neurosci*. 2020;43(1):337-53.
- Buchanan KL, Rupprecht LE, Kaelberer MM, Sahasrabudhe A, Klein ME, Villalobos JA, et al. The preference for sugar over sweetener depends on a gut sensor cell. *Nat Neurosci*. 2022;25(2):191-200.
- Wang QP, Lin YQ, Zhang L, Wilson YA, Oyston LJ, Cotterell J, et al. Sucralose promotes food intake through NPY and a neuronal fasting response. *Cell Metab*. 2016;24(1):75-90.
- Sánchez-Tapia M, Martínez-Medina J, Tovar AR, Torres N. Natural and artificial sweeteners and high fat diet modify differential taste receptors, insulin, and TLR4-mediated inflammatory pathways in adipose tissues of rats. *Nutrients*. 2019;11(4):880.
- Geraedts MCP, Troost FJ, Saris WHM. Addition of sucralose enhances the release of satiety hormones in combination with pea protein. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(3):417-24.
- Ahima RS, Antwi DA. Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(4):811-23.
- Kohno D, Koike M, Ninomiya Y, Kojima I, Kitamura T, Yada T. Sweet taste receptor serves to activate glucose- and leptin-responsive neurons in the hypothalamic arcuate nucleus and participates in glucose responsiveness. *Front Neurosci*. 2016;10:502.
- Pepino MY. The not-so-sweet effects of sucralose on blood sugar control. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(3):431-2.
- Deacon CF. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? *Regul Pept*. 2005;128(2):117-24.
- Schiffman SS, Rother KI. Sucralose, a synthetic organochlorine sweetener: overview of biological issues. *J Toxicol Environ Heal Part B*. 2013;16(7):399-451.
- Ragi MEE, El-Haber R, El-Masri F, Obeid OA. The effect of aspartame and sucralose intake on body weight measures and blood metabolites: role of their form (solid and/or liquid) of ingestion. *Br J Nutr*. 2022;128(2):352-60.
- Qian C, Qi Y, Feng R, Yang M, Zhang M, Liu W, et al. Sucralose can improve glucose tolerance and upregulate expression of sweet taste receptors and glucose transporters in an obese rat model. *Eur J Nutr*. 2021;60(4):1809-17.
- Gómez-Arauz AY, Bueno-Hernández N, Palomera LF, Alcántara-Suárez R, de León KL, Méndez-García LA, et al. A single 48 mg sucralose sip unbalances monocyte subpopulations and stimulates insulin secretion in healthy young adults. *J Immunol Res*. 2019;2019:1-10.
- Lertrit A, Srimachai S, Saetung S, Chanprasertyothin S, Chailurkit L, Areevut C, et al. Effects of sucralose on insulin and glucagon-like peptide-1 secretion in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2018;55-56:125-30.
- Dai X, Guo Z, Chen D, Li L, Song X, Liu T, et al. Maternal sucralose intake alters gut microbiota of offspring and exacerbates hepatic steatosis in adulthood. *Gut Microbes*. 2020;11(4):1043-63.
- Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. Gut microbiome response to sucralose and its potential role in inducing liver inflammation in mice. *Front Physiol*. 2017;8:487.
- Rodríguez-Palacios A, Harding A, Menghini P, Himmelman C, Retuerto M, Nickerson KP, et al. The artificial sweetener splenda promotes gut proteobacteria, dysbiosis, and myeloperoxidase reactivity in Crohn's disease-like ileitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(5):1005-20.
- Zheng Z, Xiao Y, Ma L, Lyu W, Peng H, Wang X, et al. Low dose of sucralose alter gut microbiome in mice. *Front Nutr*. 2022;9:848392.
- 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;10(2):434.
- Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jiménez E, Knippels LMJ, Fernández L, Garssen J, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4(1):17-30.
- Tapia-González A, Vélez-Ixta JM, Bueno-Hernández N, Piña-Escobedo A, Briones-Garduño JC, de la Rosa-Ruiz L, et al. Maternal consumption of non-nutritive sweeteners during pregnancy is associated with alterations in the colostrum microbiota. *Nutrients*. 2023;15(23):4928.
- Wang X, Guo J, Liu Y, Yu H, Qin X. Sucralose increased susceptibility to colitis in rats. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(2):e3-4.
- Li X, Liu Y, Wang Y, Li X, Liu X, Guo M, et al. Sucralose promotes colitis-associated colorectal cancer risk in a murine model along with changes in microbiota. *Front Oncol*. 2020;10:710.

42. Qin X. Impaired inactivation of digestive proteases in lower gut due to inhibition of gut bacteria by food additives such as saccharin and sucralose as main cause of inflammatory bowel disease: a two-decades-long hypothesis warrants testing. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(11):e141-e141.
43. Qin X. May dysbiosis caused by dietary chemicals such as sucralose and saccharin be more detrimental to the gut and health than antibiotics? How? *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(3):e20-e20.
44. Aguayo-Guerrero JA, Méndez-García LA, Manjarrez-Reyna AN, Esquivel-Velázquez M, León-Cabrera S, Meléndez G, et al. Newborns from mothers who intensely consumed sucralose during pregnancy are heavier and exhibit markers of metabolic alteration and low-grade systemic inflammation: a cross-sectional, prospective study. *Biomedicine.* 2023;11(3):650.
45. Farré R, Fiorani M, Abdu Rahiman S, Matteoli G. Intestinal permeability, inflammation and the role of nutrients. *Nutrients.* 2020;12(4):1185.
46. Parikh K, Antanaviciute A, Fawcner-Corbett D, Jagielowicz M, Aulicino A, Lagerholm C, et al. Colonic epithelial cell diversity in health and inflammatory bowel disease. *Nature.* 2019;567(7746):49-55.
47. Donald K, Finlay BB. Early-life interactions between the microbiota and immune system: impact on immune system development and atopic disease. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(11):735-48.
48. Schiffman SS, Scholl EH, Furey TS, Nagle HT. Toxicological and pharmacokinetic properties of sucralose-6-acetate and its parent sucralose: in vitro screening assays. *J Toxicol Environ Heal Part B.* 2023;26(6):307-41.
49. Shil A, Olusanya O, Ghufoor Z, Forson B, Marks J, Chichger H. Artificial sweeteners disrupt tight junctions and barrier function in the intestinal epithelium through activation of the sweet taste receptor, T1R3. *Nutrients.* 2020;12(6):1862.
50. Zani F, Blagih J, Gruber T, Buck MD, Jones N, Hennequart M, et al. The dietary sweetener sucralose is a negative modulator of T cell-mediated responses. *Nature.* 2023;615(7953):705-11.