





Respuesta inmune y de la microbiota intestinal a edulcorantes en el tubo digestivo

Carlos Jonnathan Castro-Juárez^{1*} , Nemesio Villa-Ruano² , Clemente Mosso-González³ ,
Silvia Luna-Suárez¹ 

¹Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada, Instituto Politécnico Nacional, Ex-Hacienda San Juan Molino Km 1.5., C.P. 90700, Tlaxcala, México. ²CONAHCyT-Centro Universitario de Vinculación y Transferencia de Tecnología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Ciudad Universitaria, Puebla CP 72570, México. ³Instituto Nacional de Salud Pública, Centro Regional de Investigación en Salud Pública. Tapachula, Chiapas, México.

Email de autor para correspondencia: *k-rlos00_13@hotmail.com

Recibido: 11 junio 2024. **Aceptado:** 27 octubre 2024

RESUMEN

Introducción: El sistema inmunitario responde contra microorganismos patógenos, entre bacterias, virus, protozoos, parásitos y compuestos derivados de estos. Sin embargo, se debe silenciar esta respuesta a microorganismos comensales que colonizan y/o compuestos inocuos derivados de alimentos; como es el caso de los edulcorantes no nutritivos, tanto sintéticos como naturales. **Objetivo:** describir la respuesta del sistema inmune y la respuesta de la microbiota a edulcorantes en el tubo digestivo. **Metodología:** Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos electrónicas. Las palabras que se utilizaron para la búsqueda fueron: “Respuesta inmune”, “tubo digestivo”, “edulcorantes naturales y artificiales”, “mecanismo de barrera”, “microbiota intestinal”, “microbiota y edulcorantes”. **Resultados y análisis:** Toda la literatura analizada se encontró en el intervalo de 1972 hasta 2023, arrojando un total de 108 documentos. Este trabajo, integró los aspectos fisiológicos que permiten el acceso al tubo digestivo, uniones intercelulares que mantienen la función de barrera y permeabilidad intestinal. Se analizó la interacción edulcorante-barrera intestinal y respuesta de la microbiota intestinal-edulcorante. **Conclusiones:** Los edulcorantes no nutritivos presentan ventajas al disminuir la carga energética de los alimentos que los contengan. El metabolismo de ellos difiere dependiendo la estructura molecular de cada edulcorante. Algunos de ellos, se han asociado a la resistencia bacteriana contra antibióticos, proliferación de algunos microorganismos patógenos, así como a la disbiosis. La proliferación de microorganismos a causa de la exposición a edulcorantes varía dependiendo del modelo de estudio. Por lo que es importante continuar estudiando la modificación bacteriana a exposición de uno o varios edulcorantes o sus metabolitos.

Palabras clave: Edulcorante no nutritivo; microbiota; respuesta inmune; tubo digestivo.

ABSTRACT

Introduction: The immune system responds against pathogenic microorganisms, including bacteria, viruses, protozoa, parasites and compounds derived from these. However, this response must be silenced to commensal microorganisms that colonize and/or harmless compounds derived from food; as is the case of non-nutritive sweeteners, both synthetic and natural. **Objective:** to describe the response of the immune system and the response of the microbiota to sweeteners in the digestive tract. **Methodology:** An exhaustive search was carried out in electronic databases. The words used for the search were: "Immune response", "digestive tract", "natural and artificial sweeteners", "barrier mechanism", "intestinal microbiota", "microbiota and sweeteners". **Results and analysis:** All the literature analyzed was found in the interval from 1972 to 2023, yielding a total of 108 documents. This work integrated the physiological aspects that allow access to the digestive tract, intercellular junctions that maintain the barrier function and intestinal permeability. The sweetener-intestinal barrier interaction and the response of the intestinal microbiota-sweetener were analyzed. **Conclusions:** Non-nutritive sweeteners have advantages by reducing the energy load of foods that contain them. Their metabolism differs depending on the molecular structure of each sweetener. Some have been associated with bacterial resistance to antibiotics, proliferation of some pathogenic microorganisms, as well as dysbiosis. The proliferation of microorganisms due to exposure to sweeteners varies depending on the study model. Therefore, it is important to continue studying bacterial modification due to exposure to one or more sweeteners or their metabolites.

Keywords: Non-nutritive sweetener; microbiota; immune response; digestive tract.

INTRODUCCIÓN

Una de las principales funciones del sistema inmunitario consiste en la defensa contra microorganismos potencialmente patógenos, este sistema reacciona frente a componentes microbianos, macromoléculas y pequeñas sustancias químicas exógenas que son reconocidas como extrañas [1]. El sistema inmune se divide en respuesta inmune innata y respuesta inmune adaptativa. La respuesta inmune innata, es la primera línea de contacto contra patógenos o moléculas extrañas, y está

mediada por mecanismos celulares y bioquímicos. Por otro lado, la respuesta inmune adaptativa es una respuesta inmune específica, y esta mediada por células. Uno de los principales componentes de la respuesta inmune innata, es el Tejido Linfoide Asociado a Mucosa (MALT). Este, es el de mayor tamaño y complejidad (linfocitos 50×10^9 en comparación con el de la piel 20×10^9). El MALT se caracteriza porque responde contra microorganismos patógenos, entre ellos bacterias, virus, protozoos, parásitos y



compuestos derivados de estos. Sin embargo, no hay respuesta inmunitaria a microorganismos comensales que colonizan el tracto gastrointestinal y tampoco a compuestos inoocuos derivados de alimentos. Algunas moléculas que ingerimos dentro de la dieta se metabolizan de forma diferente en el organismo, un ejemplo de estas son los edulcorantes no nutritivos (NNS), los cuales presentan especial interés respecto a la respuesta inmunológica. La mayoría de los NNS aprobados para el consumo humano son sintéticos, conocidos como edulcorantes artificiales (AS). Sin embargo, cada vez hay más NNS de origen natural disponibles en el mercado (edulcorantes naturales no calóricos: NNCS) [2]. Este trabajo describe la respuesta del sistema inmune y la respuesta de la microbiota a edulcorantes en el tubo digestivo.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis en los principales portales científicos: PubMed, Science Direct, Directory of Open Access Journals, Springer-Link, Wiley, Redalyc, Scopus, Latindex, entre otros disponibles en las bases de datos electrónicas. Las palabras claves que se utilizaron para la búsqueda fueron: “Respuesta inmune”, “tubo digestivo”, “edulcorantes naturales y artificiales”, “mecanismo de barrera”, “microbiota intestinal”, “microbiota y edulcorantes”. Toda la literatura analizada se encontró en el intervalo desde 1972 hasta 2023, siendo un total

de 108 documentos incluidos en este trabajo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Aspectos fisiológicos que permiten el paso por el tubo digestivo

El tubo digestivo representa un área de aproximadamente 100-250 m², donde se llevan a cabo funciones de motilidad, secreción, digestión, absorción de nutrientes, transporte y excreción de desechos [3]. El tubo digestivo se encarga también de limitar el paso de sustancias dañinas y microorganismos patógenos. Sin embargo, también permite el paso de nutrientes y tolera la presencia de microorganismos comensales [4, 5]. El conjunto de estas funciones se denomina “Barrera Intestinal”, en condiciones alteradas permite el paso de sustancias al medio interno, condicionando respuestas inmunitarias y procesos inflamatorios (enfermedad celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable y sepsis) [6, 7]. La anatomía del tubo digestivo identifica dos divisiones: los elementos extracelulares y celulares. Siendo los primeros el pH gástrico, enzimas gástricas y pancreáticas. Las enzimas mitigan la carga microbiana proveniente de los alimentos y el agua. Las células calciformes secretan moco y agua, evitando la adhesión bacteriana, el glicocálix libera proteoglicanos, glucosaminoglicanos y glicoproteínas protegiendo la adhesión leucocitaria, plaquetaria y de patógenos [8]. Las células de Paneth producen inmunoglobulina A, productos antimicrobianos como fosfolípidos,

mucinas y péptidos, péptidos trébol, catelicidinas, ribonucleasas y defensinas [9]. Esto promueve la lisis bacteriana y estimula la secreción de agua, así mismo, modula la respuesta inmunitaria innata. Y finalmente dos procesos, uno fisiológico (secreción de HCl, agua) y el otro mecánico (peristaltismo) disminuyendo el tiempo de permanencia bacteriana y sustancias extrañas en el tubo digestivo [1, 10]. Las células epiteliales forman una monocapa renovándose gracias a las células madre epiteliales residentes en la base de las criptas de Lieberkuhn cada 4 a 5 días [11]. Estos enterocitos, junto con las células de Goblet y Paneth, forman el revestimiento epitelial manteniendo la funcionalidad de la barrera intestinal, formando parte de la actividad

inmunológica de la cual se hablará más adelante. A continuación, se encuentra el tejido conectivo el cual libera el factor de crecimiento de hepatocitos, mismo que favorece la proliferación del epitelio intestinal y la matriz extracelular secretando colágeno y metaloproteínas [12]. Finalmente, la función reguladora del sistema nervioso central y entérico, el cual gracias a la red de neuronas y células gliales (plexo mientérico y submucoso) mediada por neuropéptidos, neurohormonas, neurotransmisores, citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, favorecen las respuestas inmunológicas, inflamatoria, así como mecánicas (peristaltismo, flujo de sangre, secreción de agua y electrolitos) (figura 1) [13, 14].

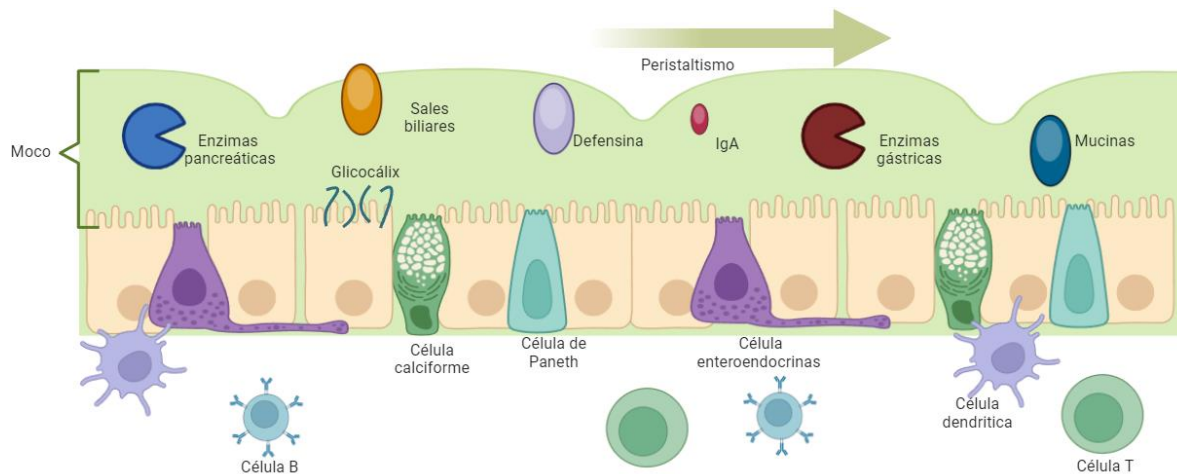


Figura 1. Componentes celulares y extracelulares que se encarga de limitar el paso de sustancias dañinas y microorganismos patógenos por el tubo digestivo. El PH gástrico, enzimas gástricas y pancreáticas limitan la proliferación microbiana. Las células calciformes secretan moco y agua. El glicocáliz libera proteoglicanos, glucosaminoglicanos y glicoproteínas ambos limitan la adhesión de patógenos. Las células de Paneth producen inmunoglobulina A y defensinas. El peristaltismo disminuye el tiempo de permanencia bacteriana y sustancias extrañas en el tubo digestivo.

1a. Uniones intercelulares que mantienen la función de barrera y permeabilidad intestinal

Las uniones estrechas (UE) son uniones intercelulares apicales que mantienen la polaridad epitelial, controlando la difusión (iones) y la translocación de antígenos luminales (microorganismos y sus toxinas) hacia la membrana basolateral [15]. Presenta una composición de moléculas de adhesión (junctional adhesion molecules, JAM) y distintas proteínas transmembranales (occludina: OCLN, claudina y tricelulina) [16]. Las uniones de anclaje forman lo que se conoce como

estructuras de unidades de anclaje conectadas entre sí con la matriz extracelular por medio de su citoesqueleto. Gracias a las proteínas actina, cadherinas y cateninas, se permite la unión adherente entre células adyacentes. La desmogleína, desmocolina y desmoplaquina (desmosomas), son uniones intercelulares que varían su potencial adhesión entre las células (desarrollo embrionario y heridas) [17]. Las uniones comunicantes (GAP junction) forman un canal que atraviesa las membranas y permite la comunicación intracitoplasmática de las células, finalmente las conexinas median el intercambio iónico y molecular (peso menor a 1KDa) (figura 2) [18].

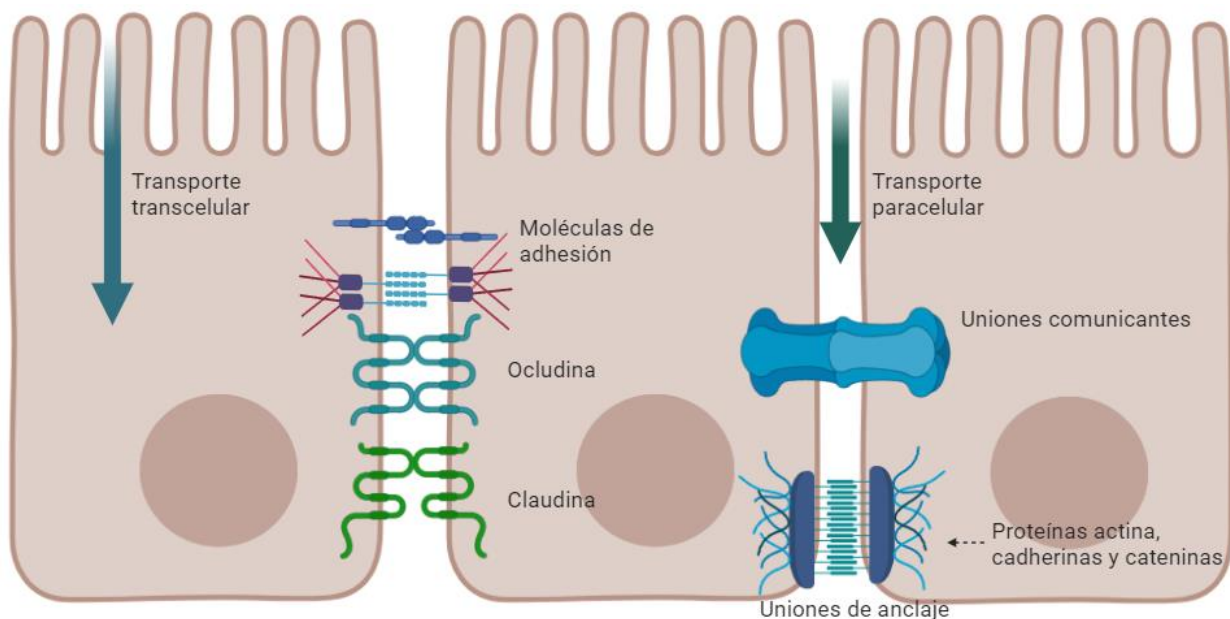


Figura 2. Uniones intercelulares que mantienen la función de barrera y permeabilidad intestinal. Las uniones intercelulares mantienen la barrera intestinal mientras regulan la permeabilidad de iones, nutrientes y agua. Estas uniones son un complejo multiproteico que forma un sello selectivamente permeable entre células epiteliales adyacentes y demarca el límite entre la membrana apical y basolateral.

Los enterocitos poseen canales iónicos, transportadores y bombas en las membranas apical y basolateral (paracelular y transcelular). Estas propiedades favorecen la permeabilidad intestinal permitiendo que sustancias específicas puedan ingresar en la membrana mucosa. El ingreso de agua, iones y nutrientes ocurre hacia la luz intestinal a través transportadores del epitelio intestinal. El transporte en red es el resultado de un equilibrio entre la absorción y la secreción. Este transporte es selectivo de dos formas principales: paracelular y transcelular. Aproximadamente entre el 80-85% del total del flujo pasivo transepitelial entre dos células epiteliales adyacentes (regulado por uniones estrechas) se da por la vía paracelular, siendo una barrera efectiva evitando el paso de antígenos lumbinales [5].

Existen diferentes mecanismos que median el paso de moléculas por la ruta transcelular. Los pequeños compuestos lipofílicos e hidrofílicos utilizan el transporte pasivo. En el transporte activo se dan los diferentes mecanismos de endocitosis, transcitosis y exocitosis para iones, aminoácidos o determinados antígenos. Por otro lado, las grandes moléculas, como proteínas y productos bacterianos, son transportadas mediante el proceso de transcitosis vectorial, a través del citoplasma, para su posterior procesamiento y presentación, como parte de la respuesta inmunológica intestinal [19]. Estos mecanismos son utilizados para los microorganismos patógenos [20]. El equilibrio de la barrera depende en gran medida a la interacción de la microbiota, las

células epiteliales, sistema nervioso y muy importante el sistema inmunológico. Un mecanismo que media las bacterias comensales también suscita la proliferación y la supervivencia de las células epiteliales (activación apical de los pattern recognition receptors, receptores de reconocimiento de patrones (PRRs)). En un proceso inflamatorio, la citoquina TNF- α , interferón gamma (IFN- γ), la interleucina-1 β (IL-1 β) y la IL-12, reordenan las UE lo cual genera un incremento en la permeabilidad intestinal [21]. Otro mecanismo es por medio de la liberación del péptido vasoactivo intestinal (vasoactive intestinal peptide, VIP) por las neuronas entéricas. Las células gliales liberan S-nitrosoglutación, el nervio vago, por su parte, libera neuropéptidos (acetilcolina y VIP) manteniendo la estabilidad de la membrana. Los eosinófilos y mastocitos interaccionan con estos nervios y modulan la permeabilidad intestinal tanto en condiciones homeostáticas como patológicas [22, 23].

1b. Alteraciones de la barrera intestinal y microbioma

El equilibrio del tracto gastrointestinal ocurre si las funciones de digestión, absorción, transporte y secreción son adecuadas. Sin embargo, se debe mantener una función defensiva ante sustancias y microorganismos, misma que es desarrollada por el sistema inmunitario intestinal y se conoce como tolerancia inmunológica de la barrera intestinal [5]. La mucosa intestinal se adaptó a la colonización microbiana y a la tolerancia

inmunológica. Sin embargo, alteraciones en esta favorece el paso de sustancias que desarrollan respuesta inmunitaria, algunas se han asociado a enfermedades inflamatorias como el síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca y otras enfermedades como esquizofrenia, diabetes e infecciones [24].

A diferencia de la regulación de la función de barrera por el cotransporte Na-glucosa, la despolimerización de actina es drástica. Esta despolimerización es de las causas de modificación aguda del citoesqueleto de actina en las uniones estrechas, pudiéndose dar por bacterias no invasivas [25]. Las GTPasas Rac, Rho y Cdc42 regulan las propiedades de barrera de las UE al reorganizar el citoesqueleto de actina. Las toxinas bacterianas de *Clostridium difficile* modifican covalentemente las GTPasas. Estas toxinas se glucosilan e inactivan a Rho, interrumpiendo el anillo de actomiosina presináptico y perdiendo la función de barrera. El factor 1 necrosante citotóxico (CNF-1) de la toxina de *Escherichia coli* activa las Rho GTPasas a través de la desamidación, provocando pérdida de la función de barrera, desplazando la cadena ligera reguladora (MLC) de la miosina II fosforilada asociada con la UE [26]. En las células epiteliales intestinales, la fosforilación de MLC se logra principalmente por la isoforma larga de la quinasa MLC (MLCK) [27]. MLCK se ha implicado en la alteración de la barrera patológica en respuesta a estímulos infecciosos (*E. coli*) e inflamatorios [28]. En *E. coli* la interrupción de la barrera se da en etapas

iniciales (infección temprana) donde los factores bacterianos que ingresan al epitelio intestinal a través del sistema de secreción de tipo III favorecen la pérdida de la función de barrera y la alteración de la estructura de las UE. Por el contrario, si la infección es prolongada se incrementan el TNF- α mucoso el cual se da a una respuesta inflamatoria prolongada, siendo responsable mayoritariamente de la pérdida de barrera que el propio patógeno [29].

El sistema inmunitario activa un proceso de inflamación fisiológica en respuesta la presencia de antígenos, procedentes de la microbiota comensal [30]. Las células epiteliales, dendríticas, macrófagos y natural killer (NK) son las primeras que se activan y éstas reconocen componentes específicos de bacterias, hongos y virus conocidos (patrones moleculares asociados a patógenos) (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), siendo los PRRs, TLR (receptores tipo Toll, toll-like receptor) y NOD (nucleotide-binding oligomerization domain receptors, receptores dominio de oligomerización de unión a nucleótido) [31, 32]. Las bacterias comensales activan los PRRs favoreciendo la secreción de péptidos antimicrobianos, tolerando la inflamación [33]. Si se altera la barrera intestinal por otras circunstancias se genera una respuesta proinflamatoria a través de la activación de los PRRs en la zona basolateral [34]. La evidencia señala que no solo los PRRs de microorganismos son necesarios para comenzar una respuesta inmunitaria si no que debe ser estimulada por la presencia de una

toxina, esto debido a que los PAMPs de microorganismos simbióticos tienen una menor afinidad por los PRRs que los microorganismos patógenos [35]. Así mismo, las células NK del sistema inmune innato, responden a glicolípidos que son producidos por bacterias comensales [36]. De hecho, se ha relacionado la aparición de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) a la presencia de productos microbianos [37].

En el tracto gastrointestinal convergen de 10×10^{12} microorganismos interrelacionados de manera simbiótica. Más allá de favorecer la digestión, fermentación y síntesis de vitaminas, la microbiota es esencial como mecanismo de defensa, liberando péptidos antimicrobianos contra patógenos compitiendo tanto por nutrientes como por los sitios de adhesión. Desde los primeros años de vida, la colonización microbiana es vital para el desarrollo del sistema inmune. Se ha documentado que, los animales libres de microorganismos presentan alteraciones en la conformación de su sistema inmune [38]. Se estima que el microbioma del intestino produce aproximadamente 50000 metabolitos. De los cuales, 22500 tienen propiedades antibióticas, de estos 8600 son productos fúngicos bioactivos y que solo 150 de todos los compuestos son los más estudiados [39]. La fermentación anaerobia de restos de comida “principalmente fibras” produce una cantidad considerable de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (ácido acético, ác. butírico y ác. propiónico) los cuales además de ser fuente de energía, interactúan con las

células del epitelio intestinal favoreciendo la respuesta inmunitaria [40]. El consumo rico y frecuente de fibra incrementa la proliferación de bacterias capaces de hidrolizar celulosa y xilano entre las cuales se encuentran las del género *Prevotella*, *Xylanibacter* y *Faecalibacterium prausnitzii*. Siendo esta última bacteria, inductora de la producción de moco, además de estar asociada como factor protector de enfermedades colónicas, la baja abundancia de *F. prausnitzii* se relaciona con la enfermedad de Crohn y EII [41]. La cepa de *Bifidobacterium longum* produce altos niveles de acetato que confieren protección contra *Escherichia coli*, presumiendo que puede inhibir la translocación de toxinas letales desde la luz intestinal hacia la circulación sistémica [42].

Por otro lado, el triptófano proveniente de las carnes, pescado, huevo, queso, crucíferas y leguminosas es catabolizado en indol por la triptofanasa expresada en algunas bacterias, como *Clostridium sporogenes*. Los metabolitos del triptófano (indol e indol-3-aldehído, indol-3-piruvato, indol-3-acetaldehído, indol-3-acetamida, ácido indol-3-propiónico, ácido indol-3-acético e indol-3-ácido láctico) son esenciales para el quórum sensing bacteriano y la señalización intracelular. También son ligandos bien conocidos para el receptor de hidrocarburo de arilo (AhR), el cual promueve la maduración de las células inmunitarias y disminuye la colonización de patógenos a través de IL-22, que mejora la función de barrera intestinal [43]. Se demostró que los niveles de indol en muestras fecales de ratones

libres de gérmenes eran 27 veces más bajos en comparación con los ratones criados convencionalmente, mismos a los que les fue restaurada la integridad de la barrera intestinal al suplementarse con indol [44, 45]. También se ha asociado el síndrome metabólico en humanos con una menor capacidad para metabolizar el triptófano por acción de la microbiota [46]. En un modelo de tumorigénesis de colón, la suplementación de ligandos AhR (I3C) mantuvo la barrera intestinal y disminuyó el riesgo de desarrollar tumores. En la EII, se han observado bajos niveles de ligandos de AhR, lo que puede incrementar el riesgo de tumores malignos. Así mismo, se ha reportado que la suplementación con cepas de *Lactobacillus* y agonistas sintéticos de AhR disminuye la inflamación intestinal en pacientes con EII [47, 48].

Por otro lado, el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico (CDCA), son metabolizados por la microbiota intestinal mediante deshidroxilación, deshidrogenación y epimerización para generar ácido ursodesoxicólico (UDCA), ácido ursocólico, ácido desoxicólico (DCA) y ácido litocólico (LCA). El CDCA incrementa la permeabilidad, así como el nivel de IL-8. Por el contrario, su metabolito LCA atenúa la permeabilidad de barrera inducida por CDCA y la producción de IL-8 [49]. Las bacterias intestinales de los géneros *Roseburia*, *Lactobacillus*, *Butyrivibrio*, *Clostridium*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Bifidobacterium*, *Klebsiella* y *Megasphaera*, llegan a producir ácido linoleico conjugado (CLA), el cual mejora la función de la barrera

intestinal. El isómero trans-10 CLA aumentó la permeabilidad paracelular en las células epiteliales del colon Caco-2 [50]. La suplementación dietética de CLA mejoró la colitis inducida por dextrano sulfato de sodio (DSS). Además, aumentó la expresión de las proteínas de las uniones estrechas ZO-1 (Zonula occludens-1), OCLN (occludina) y CLDN-3 (claudina-3) (proteínas de membrana y un componente de las hebras de unión estrecha). Los isómeros de ácidos grasos conjugados, el ácido α -linolénico (ácido linolénico conjugado; claudina-1: CLNA-1 y claudina-2: CLNA-2) mitigaron la colitis, reduciendo los mediadores inflamatorios (TNF- α , IL-1 β e IL-6), y aumentaron la expresión de la citocina antiinflamatoria colónica IL-10, lo que produjo un reequilibrio de la microbiana intestinal [51, 52].

La espermina, espermidina y putrescina son poliamidas implicadas en la maduración intestinal, diferenciación y desarrollo del sistema inmunológico. Las frutas cítricas, soja, germen de trigo y champiñones son metabolizados por la microbiota intestinal generando poliaminas (*E. coli*, *Bacteroides* spp. y *Fusobacterium* spp., sintetizan espermidina, homospermidina, norspermidina, putrescina, cadaverina y 1,3-diaminopropano con putrescina y espermidina). Las poliaminas se han relacionado con la recuperación de la mucosa lesionada mediante la inducción de cadherina-E [49].

También la microbiota metaboliza flavanonas, antocianidinas taninos, flavonas, ácidos clorogénicos, lignanos, isoflavonas y

flavanoles presentes en algunos alimentos como nueces, granada y algunas bayas. Los derivados del ácido elágico (AE) de la dieta, como los elagitaninos (ET), se metabolizan en varios metabolitos bioactivos, incluidas las urolitinas (urolitina A, B, C, D e iso-urolitina A). *Gordonibacter urolithinifaciens* sp. nov. y *G. pamelaiae* DSM 19378(T), convierten AE en urolitina M-5, M-6 y C. *B. pseudocatenulatum* (INIA P815) produce urolitina A y urolitina B, atribuyéndoseles propiedades de mantenimiento de la barrera intestinal mediante la regulación de las proteínas de UE. Así mismo, las urolitinas poseen propiedades antiinflamatorias al disminuir la producción de citoquinas inflamatorias, mitigando la colitis inducida por DSS, reduciendo la permeabilidad e inhibiendo la inflamación inducida por LPS. El equol y enterolactona (metabolitos de lignanos) aminoran la inflamación producida por el óxido nítrico, el TNF- α y la IL-6. Las antocianinas y las proantocianidinas atenúan los daños en la barrera intestinal provocada por *E. coli* [53-55]. Existe evidencia de que bacterias filamentosas segmentadas (SFB) podrían detectarse en ciertos sitios inflamatorios tanto en pacientes con colitis ulcerosa (UC) como con enfermedad de Crohn. En ratones, las bacterias filamentosas segmentadas (SFB) estimulan la generación de linfocitos Th17, así mismo, inducen la producción de IL-17, IL-22. La colonización de SFB disminuyó la resistencia contra *Citrobacter rodentium*. También presentó mayor expresión de genes asociados con la inflamación y las defensas antimicrobianas

[56].

1c. Edulcorantes y la interacción con la función de barrera intestinal

Pocos estudios experimentales se han adentrado a definir el efecto que presentan algunos NNS (sacarina, sucralosa y aspartamo) (figura 3) sobre la barrera intestinal, la expresión de claudina y la producción de especies reactivas de oxígeno. Shil *et. al.*, describieron los efectos perjudiciales, así como los mecanismos que regulan la permeabilidad del epitelio intestinal en concentraciones de NNS que normalmente se encuentran en la dieta [57]. La integridad de la barrera intestinal se mantiene en parte, a través de la supervivencia celular, con un aumento en la apoptosis de las células epiteliales que da como resultado la permeabilidad, tanto *in vitro* como *in vivo* [58]. Las UE regulan la permeabilidad epitelial, en particular la localización de claudinas en el complejo de UE. Se ha identificado la expresión de las claudinas 3, 4, 7 y 15 en el intestino delgado y grueso en modelos murino y en las células Caco-2. Sin embargo, solo las claudinas 3 y 15 se regularon a la baja y al alza, respectivamente, en respuesta al tratamiento con sucralosa y aspartamo. Estudios previos han demostrado que los componentes de la dieta, como el gluten, alteran la expresión de claudina 3 y 15 [59]. Se ha demostrado la importancia de la claudina 3, en la regulación de la permeabilidad inducida por NNS a través de T1R3 (miembro 3 del receptor del gusto tipo 1). La claudina 3 es una proteína de UE que sella la barrera y que está regulada a la baja en entornos de permeabilidad intestinal, mientras

que la claudina 15 que forma poros está asociada con la diferenciación de la mucosa en el intestino delgado [60, 61]. También se ha demostrado el papel para la claudina 3 en la regulación del estrés oxidativo inducido por el aspartamo en las células epiteliales intestinales. Estudios *in vivo* han demostrado un papel del estrés oxidativo en la desregulación de la expresión de claudina 1, 2 y 4 en la UE, debido

a niveles reducidos de superóxido dismutasa o niveles elevados de factor 1 inducible por hipoxia [62]. Además, en las células epiteliales gástricas, se identificó que la claudina 3 es sensible al estrés oxidativo, así como también la caída del siRNA (ARN de silenciamiento) de la proteína de unión estrecha exacerbando la permeabilidad de la monocapa [63].

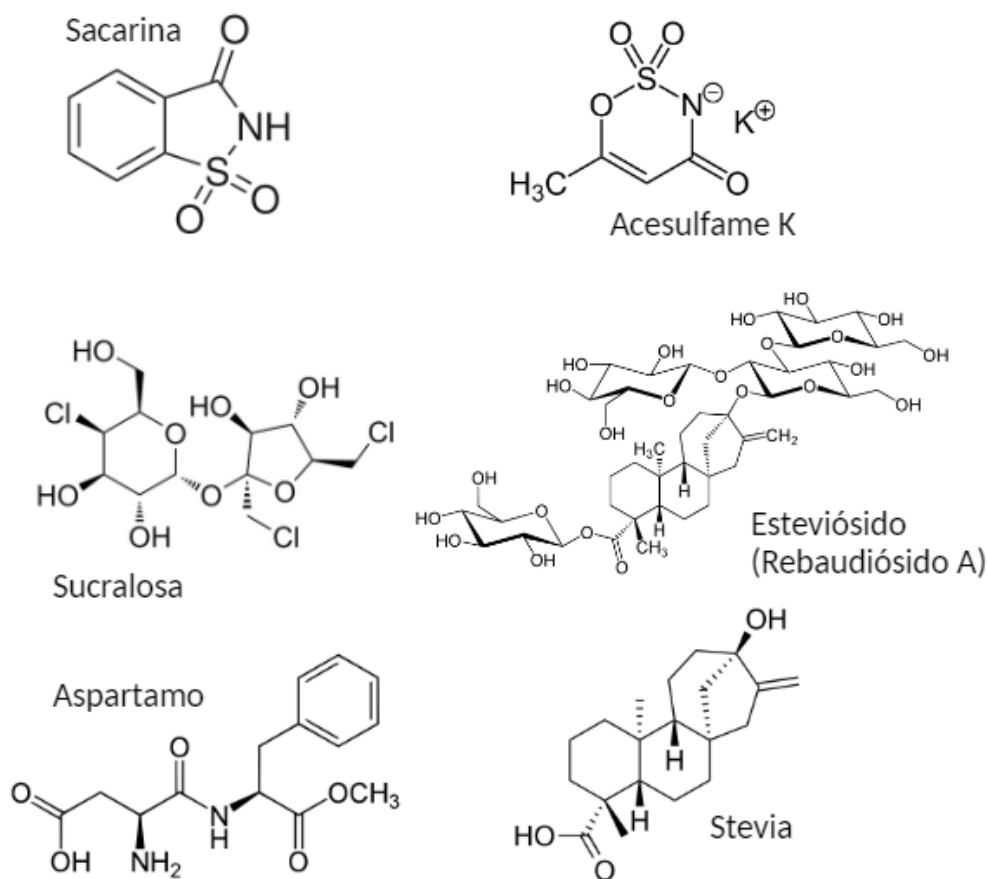


Figura 3. Estructura química de los edulcorantes no calóricos que interactúan con la respuesta inmune y metabolismo microbiano.

La expresión de claudina se mantiene a través de procesos de señalización celular coordinados en la célula epitelial intestinal. El transporte de claudinas a la superficie de las células epiteliales, para formar el complejo de UE, se regula dinámicamente a través de procesos de tráfico intracelular. Los NNS aspartamo y sucralosa se unen a T1R3 para causar la reducción de la expresión de la claudina 3 en la superficie celular. Se ha observado que la internalización de la claudina 3, asociada con la alteración de la UE, depende de la caveolina y la flotilina [26]. Además, se ha demostrado que la fosforilación de las proteínas de la UE, incluida la claudina 3, por parte de la proteína cinasa C (PKC) desempeña un papel clave en el mantenimiento del complejo UE y por lo tanto, de la función de barrera en el intestino. Si bien aún no se conoce el vínculo entre PKC y la detección del sabor dulce, la estimulación de T1R3 por aspartamo y sucralosa puede inhibir esta isoforma de PKC y promover la interrupción de la UE. Finalmente, la β -catenina, Forkhead box O4 (FOXO4) y el factor alfa nuclear de hepatocitos se unen a los promotores de claudina para regular la expresión de las proteínas UE; por lo tanto, la sucralosa y el aspartamo pueden afectar los niveles de claudina 3 al bloquear estos factores de transcripción para reducir la expresión en el epitelio intestinal [64]. Se necesitan más estudios para comprender los mecanismos moleculares a través de los cuales los NNS reducen la expresión de claudina 3 en la UE, así como los efectos posteriores resultantes sobre la permeabilidad de la barrera y la producción

de ROS (reactive oxygen species, especies reactivas de oxígeno). Por otro lado, la expresión de los receptores de sabor dulce T1R2 (miembro 2 del receptor del gusto tipo 1) y T1R3 se ha establecido en el epitelio intestinal [65]. Los NNS se unen al receptor del sabor dulce en lugares extraorales para regular una variedad de procesos, incluido el transporte de glucosa y la secreción de insulina [66]. La sacarina y aspartamo ejercen un efecto tóxico sobre las células epiteliales intestinales a altas concentraciones, estos aumentan la permeabilidad epitelial, pero solo el aspartamo causa estrés oxidativo. Estos hallazgos contrastan con hallazgos previos en los que se demostró que la sacarina, pero no el aspartamo o la sucralosa, interrumpe la integridad de la barrera epitelial [67]. Esta diferencia en los resultados puede deberse al breve período de tiempo estudiado (3 a 5 horas) a diferencia del punto de tiempo evaluado en 24 horas [68]. Es posible que el impacto del aspartamo y la sucralosa en el epitelio intestinal, a corto plazo, sea mínimo debido a la compensación de las UE destacando la naturaleza compleja y dinámica de la organización de claudina y la función de barrera del epitelio, indicando que los NNS pueden tener diferentes efectos sobre el epitelio intestinal en estudios a corto y largo plazo. Los estudios *in vivo* (en ratas) han demostrado que una dieta enriquecida con sacarina provoca la acumulación de agua en las heces, lo que puede ser indicativo de fugas a través del epitelio intestinal [69]. Aunque se necesitan más estudios *in vivo* para demostrar los efectos celulares de sucralosa, sacarina y aspartamo en

la fuga a través del epitelio intestinal, vale la pena señalar que estos experimentos utilizaron concentraciones extremadamente altas de sacarina (> 250 mM). Además, mientras que la sucralosa y la sacarina son resistentes a la hidrólisis en el intestino delgado, el aspartamo se hidroliza en ácido aspártico, metanol y fenilalanina [70]. Se han observado niveles máximos de productos de hidrólisis en el plasma de los seres humanos entre una y dos horas después del consumo, tardando hasta 24 horas en volverse indetectables [71]. La aminopeptidasa A (enzima que es clave para la hidrólisis del aspartamo), se expresa y actúa predominantemente en las regiones media y distal del intestino delgado [72]. Por lo tanto, las secciones proximales tempranas del intestino delgado, el duodeno y el yeyuno pueden estar expuestas al aspartamo no metabolizado, que puede unirse al receptor del sabor dulce, T1R3, expresado en estas regiones [73]. Por el contrario, es más probable que el yeyuno distal y el íleon estén expuestos a los productos de hidrólisis del aspartamo que no se unen a T1R3. Los NNS son consumidos por el público en general en un rango de concentraciones, según el sabor dulce percibido de la molécula y las elecciones dietéticas, como ejemplo, una lata de refresco contiene entre 0.5 a 2 mM de NNS [74]. Se ha logrado asociar un efecto perjudicial de sucralosa, sacarina y aspartamo sobre la viabilidad celular a una concentración de 10 mM/día que, aunque alta, es fisiológicamente alcanzable y dentro de la ingesta diaria aceptable dado el creciente consumo de estos NNS tanto en alimentos

como en bebidas [75]. De hecho, muchos estudios han utilizado concentraciones de hasta 10 mM de NNS. Sin embargo, en las concentraciones significativamente más bajas de sucralosa y aspartamo (0.1 mM), también presentan fugas a través de la barrera intestinal. Por lo que se puede sugerir que, de acuerdo con los resultados *in vitro* obtenido hasta ahora indican que en cantidades altas y bajas alteran la permeabilidad de las células epiteliales intestinales [67].

2. Respuesta inmune ante los edulcorantes

Muchos NNS no logran interactuar de manera profunda tanto en absorción y digestión por lo que hay poca evidencia de esta sobre la función inmune. Sin embargo, los NNS logran interactuar con la microbiota favoreciendo proliferación de aquella que presenta propiedades benéficas o perjudiciales. Por ejemplo, los esteviósidos presentan capacidad antitumoral y antiinflamatoria además de efectos anti hiperglucemiantes, antihipertensivos y antioxidantes [76]. En las placas de Peyer de modelo murino expuestos a stevia, presentan un incremento en las células T y B. Además, se ha observado un incremento de las IgA. Así como un incremento en la concentración de las interleucinas antiinflamatorias (IL-4 y IL-10). Esta misma exposición a stevia, generó en la lámina propia un incremento de células B. Así mismo, incrementaron los valores de IgA, además disminuyeron la producción de células T CD3/CD4 y la producción de citoquinas IL-4,

IL-5 y IL-10 [77]. En ratones Balb/c suplementados durante 18 semanas con stevia (4.2 mg/ml de stevia) o sucralosa (5.2 mg/ml de sucralosa), se observó un incremento de las inmunoglobulinas (IgG, IgE e IgA) [78]. Otros estudios en ratones expuestos a esteviósidos (vía intraperitoneal) (0.01-1 mmol/L), mostraron efecto antiinflamatorio y antiapoptótico, ya que la exposición genera una disminución de TNF- α , IL-1 β e IL-6, también concluyeron que la inhibición de la fosforilación de NF- κ B y MAPK es proporcional al incremento en la exposición de esteviósidos [79, 80]. Interesantemente los ratones Balb/c redujeron el daño pulmonar al administrarles esteviósidos con un estímulo nasal de lipopolisacárido inhibiendo la secreción de citocinas proinflamatorias y la fosforilación de I κ B α y NF- κ B [81]. Otros datos demuestran que los esteviósidos inhiben la liberación de TNF- α e IL-1 β en monocitos THP-1 estimulados con lipopolisacáridos (LPS). También los esteviósidos son reconocidos por los receptores tipo toll 4 (TLR4) e inhiben la liberación de citocinas proinflamatorias [80-82]. Si bien los esteviósidos son reconocidos por los TLR4, a diferencia del esteviol el cual se reconoce a través de los receptores de membrana [79]. La sucralosa presenta bajos niveles de absorción y acumulación, además existe poca evidencia sobre los efectos inmunes en modelos animales, incluso a altas dosis (3 g/kg de peso corporal) [77]. El consumo prolongado de sucralosa incrementa las células B y T, también incrementa la secreción de IL-5, pero

disminuye el porcentaje de IgA en el plasma. De manera natural, a las 15 semanas los ratones CD1 disminuyen en la lámina propia el porcentaje de células T y aumenta las células B y la IgA pero con aumento de IL-4 y disminución de IL-5 y IL-10 [77]. Por lo cual se concluye que, tanto la sucralosa como la stevia incrementan los niveles de IL-10 y TNF- α , los cuales inhiben la síntesis de IFN- γ . En ratones normales, la administración de 12.5 mg/kg de esteviósidos (vía oral) y estimulación con lipopolisacáridos (LPS) aumentó en 15% la proliferación de linfocitos B y T [83]. Al inducir colitis por DSS a ratones y posteriormente suplementar sacarina a corto plazo (0.1 mg/mL) disminuyeron significativamente los niveles ARNm de la molécula de adhesión intracelular colónica (ICAM-1), activando el NF- κ B [84]. Lo que permite sugerir que la sacarina reduce la inflamación y la expresión de marcadores inflamatorios [85].

2a. Interacción microbiota intestinal- edulcorante

La microbiota intestinal no pertenece al organismo propiamente, pero forma parte de la primera barrera de defensa [86]. Esta microbiota genera su propio ambiente, modifica el pH y produce bacteriocinas, favorece la homeostasis intestinal y los procesos de reparación [87]. Actualmente, se sabe que algunos NNS son metabolizados por el organismo a través de su paso por el intestino, comprobándose al analizar las heces y los

compuestos presentes en ellas [75]. La stevia, por el contrario, se descompone en moléculas más simples luego de ser metabolizada tanto por el comensal como por la microbiota intestinal [75]. La sacarina se absorbe en el intestino delgado en un porcentaje mayor al 80%, siendo mayor su absorción en ambientes ácidos, para posteriormente eliminarse por orina y una mínima cantidad en heces. Así mismo, se ha demostrado en modelos *in vitro*, que la sacarina incrementa la proliferación de *Bifidobacteria* y *Firmicutes* en una forma directamente proporcional a la dosis, alterando la homeostasis intestinal [88]. Por otro lado, el acesulfame K se absorbe en intestino delgado casi en su totalidad, y es eliminado a través de la orina y por las heces, solo una pequeña cantidad se metaboliza por bacterias del colon. Estudios realizados en ratones macho documentaron alteraciones en la microbiota intestinal, donde se observó particularmente incrementada la población de *Bacteroides*, *Anaerostipes* y *Sutterella* [89]. En ratones hembra, disminuyó la población relativa de *Lactobacillus*, *Clostridium*, un género *Ruminococcaceae* no asignado y un género *Oxalobacteraceae* no asignado, además de un incremento en la población de *Mucispirillum* [90]. En modelos murino, el consumo de acesulfame K durante la gestación se ha relacionado con alteraciones metabólicas del microbioma en la prole, siendo una regulación negativa de los mecanismos de desintoxicación hepática, incrementando los filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y disminuyendo a *Verrucomicrobia* [91]. También se ha

demostrado que el acesulfame K altera los genes bacterianos involucrados en el metabolismo energético (absorción de carbohidratos, metabolismo, vías de fermentación) relacionados con el aumento del peso corporal y disminución de la diversidad en el microbioma [92]. Respecto al consumo de sucralosa, a medida que esta pasa por el tracto gastrointestinal (en ratones) hay una reducción de *Bacteroides* [93]. Los estudios en humanos, en animales e *in vitro*, sugieren que la sucralosa puede inhibir o promover selectivamente el crecimiento bacteriano, así como promover la disbiosis intestinal. También se ha demostrado un aumento en la población de *Escherichia coli* y efectos bacteriostáticos en *Streptococcus* [94].

En el caso de los glucósidos de esteviol, los *Bacteroides* del colon son las únicas bacterias capaz de hidrolizarlos a esteviol. Las líneas de células epiteliales del colon Caco-2 absorben el esteviol, pero no al esteviósido. lo que sugiere diferencias en la función y relevancia biológica entre esteviol y esteviósido [95]. El rebaudiósido A un glucósido de esteviol, inhibe débilmente las bacterias aeróbicas (específicamente coliformes). Por otro lado, el esteviósido inhibe débilmente las bacterias anaeróbicas [96]. Por otro lado, existe evidencia que sugiere que algunos metabolitos pueden inhibir la proliferación bacteriana, confiriendo un efecto protector contra la colonización por agentes patógenos. Interesantemente, algunos edulcorantes no nutritivos son degradados ligeramente, por lo que se pueden encontrar en las aguas residuales. Estudios recientes

sugieren que la disponibilidad de edulcorantes, podría estar implicada en la resistencia a antibióticos al promover la transferencia lateral de genes [97]. Por lo que el interés en seguir detallando el efecto que tienen sobre la microbiota intestinal ha aumentado. La sucralosa inhibe la proliferación de bacterias Gram negativas, asociándose al incremento en el riesgo de intolerancia a la glucosa [98]. Por otro lado, el acesulfame-K incrementa la proliferación de *E. coli* [99]. Pero promueve actividad antibacteriana (alterando e inhibiendo la formación de biopelícula, debilitando la membrana y su morfología) contra patógenos bacterianos multidrogoresistentes: *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter cloacae* causantes de las principales infecciones nosocomiales. Esto ha permitido que se comience a proponer el acesulfame-K como potenciador del efecto antimicrobiano en tratamientos multidrogoresistentes [100]. Se ha mostrado que la sacarina, sucralosa, aspartamo y acesulfame-K presentan efectos antimicrobianos contra *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baylyi* y *Bacillus subtilis*. El mecanismo de acción de estos edulcorantes se asocia a un aumento de ROS y generando daño en la envoltura celular. Se comienza a sugerir que estas acciones de los edulcorantes promueven una evolución bacteriana de la tolerancia a los antibióticos. Se debe continuar estudiando y reevaluar el uso controlado de los edulcorantes, debido a que muchos de estos edulcorantes pueden interactuar por años en el ambiente [101, 102].

En un estudio previo, les fue proporcionado de manera crónica a un grupo de ratones el edulcorante stevia; mientras que, a otro grupo se le proporcionó sucralosa. Posteriormente, se evaluó la composición de la microbiota, encontrando que, para el caso del grupo de ratones que fueron tratados con stevia aumentaron las bacterias del género *Bacillus* (*B. aerius*, *B. circulans*, *B. licheniformis*, *B. safensis*), *Oceanobacillus* (*O. sojiae*), *Staphylococcus* (*S. lugdunensis*), *Streptococcus* (*S. salivioxodontae*). Mientras que, en el caso de aquellos ratones que fueron tratados con sucralosa proliferaron: *Bacillus* (*B. asahii*, *B. atrophaeus*, *B. cereus*, *B. eiseniae*, *B. pumilus*, *B. safensis*), *Kocuria* (*K. marina*), *Micrococcus* (*M. yunnanensis*), *Pseudomonas* (*P. knackmussii*) [96]. Por otro lado, se ha reportado que el consumo de sacarina en ratones altera la composición de la microbiota intestinal con un aumento de bacterias pertenecientes al género *Bacteroides*, *Clostridium* y *Lactobacillus reuteri* [103]. En varios estudios discutidos se ha visto que el género *Bacillus* tiene capacidad de adaptación a edulcorantes tanto naturales como artificiales. Finalmente, el estudio de la proliferación de microorganismos a causa de la exposición a edulcorantes es diverso y variable dependiendo del modelo de estudio. La neohesperidina dihidrocalcona es un potente edulcorante natural que proviene de la piel de los frutos inmaduros de *Citrus aurantium* L. En cerdos el consumo de SUCRAM (sacarina y neohesperidina dihidrocalcona) promueve la proliferación de *Bacteroidia*, *Clostridia* y

Bacilli, el cambio más marcado fue un incremento de la población de *Lactobacillaceae* (específicamente *Lactobacillus* 4228) mostrando beneficios para el crecimiento y salud intestinal [104].

Los mogrósidos son unos de los principales componentes de *Siraitia grosvenorii*, el mogrósido V (MV) presenta potencial dulzor 400 veces superior a la sacarosa. Este se puede metabolizar por la microbiota intestinal en mogrósidos secundarios con capacidad antioxidante. La desglicosilación del MV libera glucosidos que promueven el crecimiento de *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Mitsuokella*, *Selenomonas*, *Megasphaera*. Y reduciendo los géneros patógenos *Dorea* y *Clostridium* XIVa. No se ha demostrado completamente que el MV llegue al intestino grueso y producir AGCC. Sin embargo, hay evidencia que los glucósidos provenientes de la degradación del MV sirven como sustrato para producir AGCC (acetato, propionato y butirato) [105]. Respecto al neotame, un estudio en ratones determinó el cambio en la microbiota tras una exposición de neotame por 4 semanas, incrementó los *Bacteroidetes* en especial el género *Bacteroides* y familia S24-7 (*Candidatus Homeothermaceae*) siendo esta una de las bacterias más abundantes en el intestino de los mamíferos, favoreciendo la metabolización de glicanos y la fermentación de polisacáridos, relacionados en la síntesis de folato y LPS. No obstante, también disminuyeron los *Firmicutes*, en particular la familia *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*, los cuales favorecen la

síntesis de AGCC, en especial (ácido málico y el ácido glicérico) [106]. Por otro lado, el metabolismo del ciclamato a ciclohexilamina en ratas se producía únicamente en el intestino como resultado del metabolismo del microbioma. Posteriormente se absorbe y excreta principalmente en la orina, así mismo, se ha observado un incremento en la cantidad de clostridios en las heces [107]. Otros estudios describieron en un sistema *in vitro* cambios taxonómicos en la microbiota fecal. El ciclamato disminuye la fermentación de glucosa por parte de la microbiota en ratas. Cara, también aumenta la actividad de la sulfatasa bacteriana en el intestino [108, 109]. Respecto a taumatina y advantame presentan poca evidencia sobre el efecto en la microbiota intestinal (figura 4).

CONCLUSIONES

El uso de NNS presenta ventajas en la disminución energética de los alimentos que los contienen. Sin embargo, la creciente asociación de estos con el incremento en alteraciones metabólicas, resistencia bacteriana a antibióticos, proliferación de algunos microorganismos patógenos, así como disbiosis presenta un creciente interés. La relación existente entre las propiedades anatómico-fisiológicas del tubo digestivo y su interacción con los NNS difiere dependiendo la estructura de cada uno de estos. Así mismo, los parámetros inmunitarios son diversos teniendo repuestas particulares entre éstos. Hay un campo interesante que es necesario explorar y

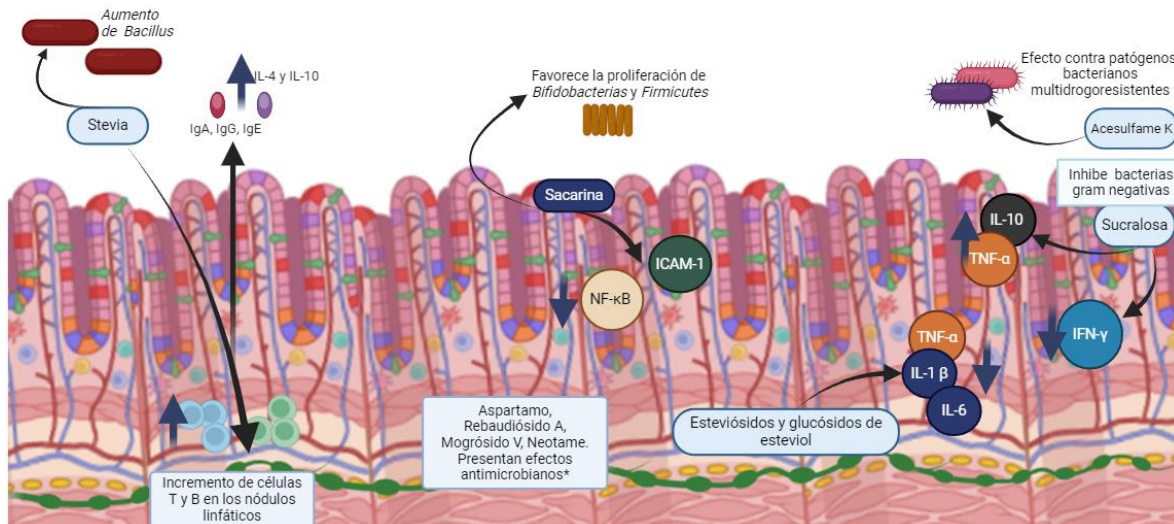


Figura 4. Interacción edulcorante respuesta inmune y microbiota. La exposición a stevia incrementa las células T y B, aumentando las IgA, IgG e IgE. Así mismo, favorece la proliferación de bacterias del género *Bacillus*. La sacarina disminuye la molécula de adhesión intracelular colónica (ICAM-1), y activa el NF-κB. También presentan efectos antimicrobianos contra *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baylyi* y *B. subtilis*. El acesulfame K, el mogrósid V y el neotame presenta efecto anti proliferativo del filo *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia* y *Firmicutes*. La sucralosa y stevia incrementan la IL-10 y el TNF-α, pero inhibiendo la síntesis de IFN-γ. También presenta una reducción del filo *Bacteroidetes*. Los esteviosidos disminuyen el TNF-α, IL-1 β e IL-6. Los edulcorantes aspartamo y rebaudiósido A, presentan efectos antimicrobianos contra bacterias anaerobias.

es el relacionado con la resistencia bacteriana a antibióticos asociada a edulcorantes o viceversa promoviendo actividad antibacteriana potenciando el efecto de los antibióticos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores expresan no presentar ningún conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS

C.J.C.J. agradece a CONAHCyT-México por la beca 813580 concedido durante los estudios de doctorado.

REFERENCIAS

- [1]. Abbas A, Lichtman A, Pillia S. Propiedades y generalidades de las respuestas inmunitarias. In: Abbas A, Lichtman A, Pillia S, editors. Inmunología Celular y molecular. Elsevier: 10th ed. Barcelona: 2022; 1–14. Disponible en: <https://educate.elsevier.com/book/details/9788491132752>
- [2]. Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. *Nutr J.* 2017; 16(1): 55. Disponible en: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-017-0278-x>

- [3]. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(6): 411–20. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nri2316>
- [4]. Caricilli AM, Castoldi A, Câmara NOS. Intestinal barrier: A gentlemen's agreement between microbiota and immunity. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014; 5(1): 18–32. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/2150-5330/full/v5/i1/18.htm>
- [5]. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9(11): 799–809. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nri2653>
- [6]. Pascual S, Martínez J, Pérez-Mateo M. La barrera intestinal: trastornos funcionales en enfermedades digestivas y extradigestivas. *Gastroenterol Hepatol.* 2001; 24(5): 256–67. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-la-barrera-intestinal-trastornos-funcionales-S0210570501701677>
- [7]. Rescigno M. The intestinal epithelial barrier in the control of homeostasis and immunity. *Trends Immunol.* 2011; 32(6): 256–64. Disponible en: [https://www.cell.com/trends/immunology/abstract/S1471-4906\(11\)00058-5](https://www.cell.com/trends/immunology/abstract/S1471-4906(11)00058-5)
- [8]. Vélez JL, Montalvo M, Aguayo S, Vélez PA, Velarde G, Jara González FE, *et al.* Glicocálix endotelial: relevancia clínica y enfoque traslacional. *Horizonte Médico (Lima).* 2019; 19(4): 84–92. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2019000400012
- [9]. Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol.* 2011; 9(5): 356–68. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2546>
- [10]. Salzman NH, Hung K, Haribhai D, Chu H, Karlsson-Sjöberg J, Amir E, *et al.* Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat Immunol.* 2010; 11(1): 76–82. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ni.1825>
- [11]. Booth C, Potten CS. Gut instincts: thoughts on intestinal epithelial stem cells. *J Clin Invest.* 2000; 105(11): 1493–9. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/10229>
- [12]. Göke M, Kanai M, Podolsky DK. Intestinal fibroblasts regulate intestinal epithelial cell proliferation via hepatocyte growth factor. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 1998; 274(5): G809–18. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.1998.274.5.G809>
- [13]. Flemström G, Sjöblom M. Epithelial Cells and Their Neighbors. II. New perspectives on efferent signaling between brain, neuroendocrine cells, and gut epithelial cells. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2005; 289(3): G377–80. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00093.2005>
- [14]. Ruhl A. Glial cells in the gut.

Neurogastroenterology and Motility. 2005; 17(6): 777–90. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2982.2005.00687.x>

[15]. Schulzke JD, Fromm M. Tight Junctions. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1165(1): 1-6. Disponible en: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2009.04925.x>

[16]. Blank F, Wehrli M, Lehmann A, Baum O, Gehr P, von Garnier C, *et al.* Macrophages and dendritic cells express tight junction proteins and exchange particles in an *in vitro* model of the human airway wall. *Immunobiology.* 2011; 216(1–2): 86–95. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0171298510000239?via%3Dihub>

[17]. Garrod D, Chidgey M. Desmosome structure, composition and function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes.* 2008; 1778(3): 572–87. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273607002751?via%3Dihub>

[18]. Kojima T, Murata M, Go M, Spray DC, Sawada N. Connexins Induce and Maintain Tight Junctions in Epithelial Cells. *Journal of Membrane Biology.* 2007; 217(1–3): 13–9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00232-007-9021-4>

[19]. Keita å. v., Söderholm JD. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors. *Neurogastroenterology & Motility.* 2010; 22(7): 718–33. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2982.2010.01498.x>

[365-2982.2010.01498.x](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2982.2010.01498.x)

[20]. Conner SD, Schmid SL. Regulated portals of entry into the cell. *Nature.* 2003; 422(6927): 37–44. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature01451>

[21]. Al-Sadi R, Boivin M, Ma T. Mechanism of cytokine modulation of epithelial tight junction barrier. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009; 14(7): 2765–78. Disponible en: <https://www.imrpess.com/journal/FBL/14/7/10.2741/3413>

[22]. Neunlist M, Toumi F, Oreschkova T, Denis M, Leborgne J, Laboisse CL, *et al.* Human ENS regulates the intestinal epithelial barrier permeability and a tight junction-associated protein ZO-1 via VIPergic pathways. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2003; 285(5): G1028–36. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00066.2003>

[23]. Savidge TC, Newman P, Pothoulakis C, Ruhl A, Neunlist M, Bourreille A, *et al.* Enteric Glia Regulate Intestinal Barrier Function and Inflammation Via Release of S-Nitrosoglutathione. *Gastroenterology.* 2007; 132(4): 1344–58. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(07\)00190-4/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(07)00190-4/fulltext)

[24]. Shen L, Turner JR. Role of Epithelial Cells in Initiation and Propagation of Intestinal Inflammation. Eliminating the static: tight junction dynamics exposed. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2006; 290(4): G577–82.

Disponibile en:
<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00439.2005>

[25]. Yuhan R, Koutsouris A, Savkovic SD, Hecht G. Enteropathogenic *Escherichia coli*-induced myosin light chain phosphorylation alters intestinal epithelial permeability. *Gastroenterology*. 1997; 113(6): 1873–82.

Disponibile en:
[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(97\)70006-4/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(97)70006-4/pdf)

[26]. Hopkins AM, Walsh SV, Verkade P, Boquet P, Nusrat A. Constitutive activation of Rho proteins by CNF-1 influences tight junction structure and epithelial barrier function. *J Cell Sci*. 2003; 116(4): 725–42.

Disponibile en:
<https://journals.biologists.com/jcs/article/116/4/725/27511/Constitutive-activation-of-Rho-proteins-by-CNF-1>

[27]. Clayburgh DR, Rosen S, Witkowski ED, Wang F, Blair S, Dudek S, *et al.* A Differentiation-dependent Splice Variant of Myosin Light Chain Kinase, MLCK1, Regulates Epithelial Tight Junction Permeability. *Journal of Biological Chemistry*. 2004; 279(53): 55506–13. Disponible en:

[https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)66314-8/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)66314-8/fulltext)

[28]. Zolotarevsky Y, Hecht G, Koutsouris A, Gonzalez DE, Quan C, Tom J, *et al.* A membrane-permeant peptide that inhibits MLC kinase restores barrier function in *in vitro* models of intestinal disease. *Gastroenterology*. 2002; 123(1): 163–72. Disponible en:

[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(02\)00076-8/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(02)00076-8/fulltext)

[29]. Shifflett DE, Clayburgh DR, Koutsouris A, Turner JR, Hecht GA. Enteropathogenic *E. coli* disrupts tight junction barrier function and structure *in vivo*. *Laboratory Investigation*. 2005; 85(10): 1308–24. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16127426/>

[30]. MacDonald TT, Monteleone G. Immunity, Inflammation, and Allergy in the Gut. *Science (1979)*. 2005; 307(5717): 1920–5. Disponible en:
<https://www.science.org/doi/10.1126/science.1106442>

[31]. Lee J, Mo JH, Katakura K, Alkalay I, Rucker AN, Liu YT, *et al.* Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signalling in intestinal epithelial cells. *Nat Cell Biol*. 2006; 8(12): 1327–36. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17128265/>

[32]. Rhee SH, Im E, Riegler M, Kokkotou E, O'Brien M, Pothoulakis C. Pathophysiological role of Toll-like receptor 5 engagement by bacterial flagellin in colonic inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005; 102(38): 13610–5. Disponible en:

<https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0502174102>

[33]. Yan F, Polk DB. Disruption of NF- κ B signalling by ancient microbial molecules: novel therapies of the future? *Gut*. 2010; 59(4): 421–6. Disponible en:
<https://gut.bmj.com/content/59/4/421>

[34]. Sansonetti PJ. War and peace at mucosal



surfaces. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4(12): 953–64. Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/nri1499>

[35]. Blander JM, Sander LE. Beyond pattern recognition: five immune checkpoints for scaling the microbial threat. *Nat Rev Immunol.* 2012; 12(3): 215–25. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nri3167>

[36]. Montalvillo E, Garrote JA, Bernardo D, Arranz E. Innate lymphoid cells and natural killer T cells in the gastrointestinal tract immune system. *Revista española de enfermedades digestivas.* 2014; 106(5): 334–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25287236/>

[37]. Kaser A, Lee AH, Franke A, Glickman JN, Zeissig S, Tilg H, *et al.* XBP1 Links ER Stress to Intestinal Inflammation and Confers Genetic Risk for Human Inflammatory Bowel Disease. *Cell.* 2008; 134(5): 743–56. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867408009410?via%3Dihub>

[38]. Hara N, Alkanani AK, Ir D, Robertson CE, Wagner BD, Frank DN, *et al.* The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes. *Clin Immunol.* 2013; 146(2): 112–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661612002902?via%3Dihub>

[39]. Bérdy J. Bioactive microbial metabolites. *J Antibiot (Tokyo).* 2005; 58(1): 1–26. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ja20051>

[40]. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty

acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut.* 1987; 28(10): 1221–7. Disponible en:

<https://gut.bmj.com/content/28/10/1221.long>

[41]. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers.* 2017; 5(4): e1373208. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21688370.2017.1373208>

[42]. Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, *et al.* Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature.* 2011; 469(7331): 543–7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature09646>

[43]. Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, De Luca A, Giovannini G, Pieraccini G, *et al.* Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity.* 2013; 39(2): 372–85. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761313003312?via%3Dihub>

[44]. Geng S, Cheng S, Li Y, Wen Z, Ma X, Jiang X, *et al.* Faecal Microbiota Transplantation Reduces Susceptibility to Epithelial Injury and Modulates Tryptophan Metabolism of the Microbial Community in a Piglet Model. *J Crohns Colitis.* 2018; 12(11): 1359–74. Disponible en: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/12/11/1359/5053909?login=true>

[45]. Shimada Y, Kinoshita M, Harada K,

Mizutani M, Masahata K, Kayama H, *et al.* Commensal bacteria-dependent indole production enhances epithelial barrier function in the colon. *PLoS One*. 2013; 8(11): e80604. Disponible en:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0080604>

[46]. Natividad JM, Agus A, Planchais J, Lamas B, Jarry AC, Martin R, *et al.* Impaired Aryl Hydrocarbon Receptor Ligand Production by the Gut Microbiota Is a Key Factor in Metabolic Syndrome. *Cell Metab*. 2018; 28(5): 737-749.e4. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413118304443>

[47]. Metidji A, Omenetti S, Crotta S, Li Y, Nye E, Ross E, *et al.* The Environmental Sensor AHR Protects from Inflammatory Damage by Maintaining Intestinal Stem Cell Homeostasis and Barrier Integrity. *Immunity*. 2018; 49(2): 353-362.e5. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761318303303>

[48]. Russo E, Giudici F, Fiorindi C, Ficari F, Scaringi S, Amedei A. Immunomodulating Activity and Therapeutic Effects of Short Chain Fatty Acids and Tryptophan Post-biotics in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2019; 10: 2754. Disponible en:

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02754>

[49]. Ghosh S, Whitley CS, Haribabu B, Jala VR. Regulation of Intestinal Barrier Function by Microbial Metabolites. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021; 11(5): 1463–82. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352345X21000400?via%3Dihub>

[50]. Roche HM, Terres AM, Black IB, Gibney MJ, Kelleher D. Fatty acids and epithelial permeability: effect of conjugated linoleic acid in Caco-2 cells. *Gut*. 2001; 48(6): 797–802. Disponible en:

<https://europepmc.org/article/PMC/1728326>

[51]. Chen Y, Yang B, Ross RP, Jin Y, Stanton C, Zhao J, *et al.* Orally Administered CLA Ameliorates DSS-Induced Colitis in Mice via Intestinal Barrier Improvement, Oxidative Stress Reduction, and Inflammatory Cytokine and Gut Microbiota Modulation. *J Agric Food Chem*. 2019; 67(48): 13282–98. Disponible en:

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.9b05744>

[52]. Ren Q, Yang B, Zhang H, Ross RP, Stanton C, Chen H, *et al.* c9, t11, c15-CLNA and t9, t11, c15-CLNA from *Lactobacillus plantarum* ZS2058 Ameliorate Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis in Mice. *J Agric Food Chem*. 2020; 68(12): 3758–69. Disponible en:

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.0c00573>

[53]. Johnson SL, Kirk RD, DaSilva NA, Ma H, Seeram NP, Bertin MJ. Polyphenol Microbial Metabolites Exhibit Gut and Blood–Brain Barrier Permeability and Protect Murine Microglia against LPS-Induced Inflammation. *Metabolites*. 2019; 9(4): 78–91. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/2218-1989/9/4/78>

[54]. Kang I, Buckner T, Shay NF, Gu L, Chung S. Improvements in Metabolic Health with

Consumption of Ellagic Acid and Subsequent Conversion into Urolithins: Evidence and Mechanisms. *Adv Nutr.* 2016; 7(5): 961–72. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2161831322007827?via%3Dihub>

[55]. Polewski MA, Esquivel-Alvarado D, Wedde NS, Kruger CG, Reed JD. Isolation and Characterization of Blueberry Polyphenolic Components and Their Effects on Gut Barrier Dysfunction. *J Agric Food Chem.* 2020; 68(10): 2940–7. Disponible en : <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.9b01689>

[56]. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, *et al.* Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell.* 2009; 139(3): 485–98. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(09\)01248-3](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(09)01248-3)

[57]. 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. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1862>

[58]. Chen WY, Wang M, Zhang J, Barve SS, McClain CJ, Joshi-Barve S. Acrolein Disrupts Tight Junction Proteins and Causes Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Epithelial Cell Death Leading to Intestinal Barrier Dysfunction and Permeability. *Am J Pathol.* 2017; 187(12): 2686–97. Disponible en:

[https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440\(17\)30186-4/fulltext](https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(17)30186-4/fulltext)

[59]. Abiko Y, Kojima T, Murata M, Tsujiwaki M, Takeuchi M, Sawada N, *et al.* Changes of Tight Junction Protein Claudins in Small Intestine and Kidney Tissues of Mice Fed a DDC Diet. *J Toxicol Pathol.* 2013; 26(4): 433–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24526818/>

[60]. Prasad S, Mingrino R, Kaukinen K, Hayes KL, Powell RM, MacDonald TT, *et al.* Inflammatory processes have differential effects on claudins 2, 3 and 4 in colonic epithelial cells. *Laboratory Investigation.* 2005; 85(9): 1139–62. Disponible en: [https://www.laboratoryinvestigation.org/article/S0023-6837\(22\)60056-4/fulltext](https://www.laboratoryinvestigation.org/article/S0023-6837(22)60056-4/fulltext)

[61]. Tamura A, Kitano Y, Hata M, Katsuno T, Moriwaki K, Sasaki H, *et al.* Megaintestine in Claudin-15–Deficient Mice. *Gastroenterology.* 2008; 134(2): 523-534.e3. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(07\)02117-8/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(07)02117-8/fulltext)

[62]. Oshima T, Sasaki M, Kataoka H, Miwa H, Takeuchi T, Joh T. Wip1 protects hydrogen peroxide-induced colonic epithelial barrier dysfunction. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2007; 64(23): 3139–47. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-007-7268-7>

[63]. Hashimoto K, Oshima T, Tomita T, Kim Y, Matsumoto T, Joh T, *et al.* Oxidative stress induces gastric epithelial permeability through claudin-3. *Biochem Biophys Res Commun.*

2008; 376(1): 154–7. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X08016719?via%3Dihub>

[64]. Farkas AE, Hilgarth RS, Capaldo CT, Gerner-Smidt C, Powell DR, Vertino PM, *et al.* HNF4 α Regulates Claudin-7 Protein Expression during Intestinal Epithelial Differentiation. *Am J Pathol.* 2015; 185(8): 2206–18. Disponible en:
[https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440\(15\)00316-8/fulltext](https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(15)00316-8/fulltext)

[65]. Pepino MY, Bourne C. Non-nutritive sweeteners, energy balance, and glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011; 14(4): 391–5. Disponible en:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3319034/>

[66]. Hamano K, Nakagawa Y, Ohtsu Y, Li L, Medina J, Tanaka Y, *et al.* Lactisole inhibits the glucose-sensing receptor T1R3 expressed in mouse pancreatic β -cells. *Journal of Endocrinology.* 2015; 226(1): 57–66. Disponible en:
<https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/226/1/57.xml>

[67]. Santos PS, Caria CRP, Gotardo EMF, Ribeiro ML, Pedrazzoli J, Gambero A. Artificial sweetener saccharin disrupts intestinal epithelial cells' barrier function *in vitro*. *Food Funct.* 2018; 9(7): 3815–22. Disponible en:
<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/fo/c8fo00883c>

[68]. Angelow S, Zeni P, Höhn B, Galla HJ. Phorbol ester induced short- and long-term

permeabilization of the blood–CSF barrier *in vitro*. *Brain Res.* 2005; 1063(2): 168–79. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006899305013685>

[69]. Anderson RL, Kirkland JJ. The effect of sodium saccharin in the diet on caecal microflora. *Food Cosmet Toxicol.* 1980; 18(4): 353–5. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0015626480901881?via%3Dihub>

[70]. John BA, Wood SG, Hawkins DR. The pharmacokinetics and metabolism of sucralose in the mouse. *Food and Chemical Toxicology.* 2000; 38: 107–10. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691500000326?via%3Dihub>

[71]. Horton VL, Higuchi MA, Rickert DE. Physiologically based pharmacokinetic model for methanol in rats, monkeys, and humans. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1992; 117(1): 26–36. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0041008X9290213C>

[72]. Hooper NM, Hesp RJ, Tiekou S. Metabolism of aspartame by human and pig intestinal microvillar peptidases. *Biochemical Journal.* 1994; 298(3): 635–9. Disponible en:
<https://doi.org/10.1042/bj2980635>

[73]. Bezencon C, le Coutre J, Damak S. Taste-Signaling Proteins Are Coexpressed in Solitary Intestinal Epithelial Cells. *Chem Senses.* 2007; 32(1): 41–9. Disponible en:
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjl034>

[74]. Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS,

Steffen LM, Johnson RK, Reader D, *et al.* Nonnutritive Sweeteners: Current Use and Health Perspectives: A Scientific Statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2012; 35(8): 1798–808. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/35/8/1798/29949/Nonnutritive-Sweeteners-Current-Use-and-Health>

[75]. Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Rev*. 2016; 74(11): 670–89. Disponible en: https://www.sweeteners.org/scientific_studies/biological-fate-of-low-calorie-sweeteners/

[76]. Noosud J, Lailerd N, Kayan A, Boonkaewwan C. *In vitro* and *in vivo* assessment of inhibitory effect of stevioside on pro-inflammatory cytokines. *Avicenna J Phytomed*. 2017; 7(2): 101–7. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5355815/>

[77]. Magnuson BA, Roberts A, Nestmann ER. Critical review of the current literature on the safety of sucralose. *Food and Chemical Toxicology*. 2017; 106: 324–55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691517302818?via%3Dihub>

[78]. Farid A, Hesham M, El-Dewak M, Amin A. The hidden hazardous effects of stevia and sucralose consumption in male and female albino mice in comparison to sucrose. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2020; 28(10): 1290–300. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/>

[pii/S1319016420301997?via%3Dihub](https://doi.org/10.1002/jsfa.6287)

[79]. Boonkaewwan C, Burodom A. Anti-inflammatory and immunomodulatory activities of stevioside and steviol on colonic epithelial cells. *J Sci Food Agric*. 2013; 93(15): 3820–5. Disponible en: <https://scijournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jsfa.6287>

[80]. Wang Z, Jiang W, Zhang Z, Qian M, Du B. Nitidine chloride inhibits LPS-induced inflammatory cytokines production via MAPK and NF-kappaB pathway in RAW 264.7 cells. *J Ethnopharmacol*. 2012; 144(1): 145–50. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874112005661?via%3Dihub>

[81]. Yingkun N, Zhenyu W, Jing L, Xiuyun L, Huimin Y. Stevioside Protects LPS-Induced Acute Lung Injury in Mice. *Inflammation*. 2013; 36(1): 242–50. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10753-012-9540-8>

[82]. Boonkaewwan C, Ao M, Toskulkao C, Rao MC. Specific Immunomodulatory and Secretory Activities of Stevioside and Steviol in Intestinal Cells. *J Agric Food Chem*. 2008; 56(10): 3777–84. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf072681o>

[83]. Geraedts MCP, Troost FJ, Saris WHM. Different tastants and low-caloric sweeteners induce differential effects on the release of satiety hormones. *Food Chem*. 2011; 129(3): 731–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814611007023>

- [84]. Jobin C, Hellerbrand C, Licato LL, Brenner DA, Sartor RB. Mediation by NF- κ B of cytokine induced expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in an intestinal epithelial cell line, a process blocked by proteasome inhibitors. *Gut*. 1998; 42(6): 779–87. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/42/6/779.long>
- [85]. Lacroix-Lamandé S, Mancassola R, Naciri M, Laurent F. Role of Gamma Interferon in Chemokine Expression in the Ileum of Mice and in a Murine Intestinal Epithelial Cell Line after *Cryptosporidium parvum* Infection. *Infect Immun*. 2002; 70(4): 2090–9. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/iai.70.4.2090-2099.2002>
- [86]. Neish AS. Microbes in Gastrointestinal Health and Disease. *Gastroenterology*. 2009; 136(1): 65–80. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(08\)01978-1/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(08)01978-1/fulltext)
- [87]. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLoS Biol*. 2007; 5(7): e177. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.0050177>
- [88]. Vamanu E, Pelinescu D, Gatea F, Sârbu I. Altered *in Vitro* Metabolomic Response of the Human Microbiota to Sweeteners. *Genes (Basel)*. 2019; 10(7): 535. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4425/10/7/535>
- [89]. Lobach AR, Roberts A, Rowland IR. Assessing the in vivo data on low/no-calorie sweeteners and the gut microbiota. *Food and Chemical Toxicology*. 2019; 124: 385–99. Disponible en: https://www.sweeteners.org/scientific_studies/assessing-the-in-vivo-data-on-low-no-calorie-sweeteners-and-the-gut-microbiota/
- [90]. 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. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2017.00487/full>
- [91]. Olivier-Van Stichelen S, Rother KI, Hanover JA. Maternal Exposure to Non-nutritive Sweeteners Impacts Progeny's Metabolism and Microbiome. *Front Microbiol*. 2019 Jun 20;10: 1360. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.01360/full>
- [92]. Frankenfeld CL, Sikaroodi M, Lamb E, Shoemaker S, Gillevet PM. High-intensity sweetener consumption and gut microbiome content and predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States. *Ann Epidemiol*. 2015; 25(10): 736-742.e4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1047279715003075?via%3Dihub>
- [93]. Schiffman SS, Abou-Donia MB. Sucralose revisited: Rebuttal of two papers about Splenda safety. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2012; 63(3): 505–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0273230012000839?via%3Dihub>

- [94]. Omran A, Ahearn G, Bowers D, Swenson J, Coughlin C. Metabolic Effects of Sucralose on Environmental Bacteria. *J Toxicol.* 2013; 2013: 1–6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2013/372986>
- [95]. Geuns JMC, Augustijns P, Mols R, Buyse JG, Driessen B. Metabolism of stevioside in pigs and intestinal absorption characteristics of stevioside, rebaudioside A and steviol. *Food and Chemical Toxicology.* 2003; 41(11): 1599–607. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691503001911>
- [96]. Martínez-Carrillo BE, Rosales-Gómez CA, Ramírez-Durán N, Reséndiz-Albor AA, Escoto-Herrera JA, Mondragón-Velásquez T, *et al.* Effect of Chronic Consumption of Sweeteners on Microbiota and Immunity in the Small Intestine of Young Mice. *Int J Food Sci.* 2019; 2019: 1–16. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2019/9619020>
- [97]. Yu Z, Wang Y, Lu J, Bond PL, Guo J. Nonnutritive sweeteners can promote the dissemination of antibiotic resistance through conjugative gene transfer. *ISME J.* 2021; 15(7): 2117–30. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41396-021-00909-x>
- [98]. Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, Mor U, Dori-Bachash M, Federici S, *et al.* Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell.* 2022; 185(18): 3307-3328.e19. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(22\)00919-9](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(22)00919-9)
- [99]. Wang QP, Browman D, Herzog H, Neely GG. Non-nutritive sweeteners possess a bacteriostatic effect and alter gut microbiota in mice. *PLoS One.* 2018; 13(7): e0199080. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0199080>
- [100]. de Dios R, Proctor CR, Maslova E, Dzalbe S, Rudolph CJ, McCarthy RR. Artificial sweeteners inhibit multidrug-resistant pathogen growth and potentiate antibiotic activity. *EMBO Mol Med.* 2023;15(1): e16397. Disponible en: <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/emmm.202216397>
- [101]. Yu Z, Wang Y, Henderson IR, Guo J. Artificial sweeteners stimulate horizontal transfer of extracellular antibiotic resistance genes through natural transformation. *ISME J.* 2022; 16(2): 543–54. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41396-021-01095-6>
- [102]. Yu Z, Guo J. Non-caloric artificial sweeteners exhibit antimicrobial activity against bacteria and promote bacterial evolution of antibiotic tolerance. *J Hazard Mater.* 2022; 433: 128840. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030438942200629X>
- [103]. 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. Disponible en:
[https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(16\)30296-0](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(16)30296-0)

[104]. Daly K, Darby AC, Hall N, Wilkinson MC, Pongchaikul P, Bravo D, *et al.* Bacterial sensing underlies artificial sweetener-induced growth of gut *Lactobacillus*. *Environ Microbiol.* 2016; 18(7): 2159–71. Disponible en: <https://enviromicro-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1462-2920.12942>

[105]. Xiao R, Liao W, Luo G, Qin Z, Han S, Lin Y. Modulation of Gut Microbiota Composition and Short-Chain Fatty Acid Synthesis by Mogroside V in an *In Vitro* Incubation System. *ACS Omega.* 2021; 6(39): 25486–96. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.1c03485>

[106]. Chi L, Bian X, Gao B, Tu P, Lai Y, Ru H, *et al.* Effects of the Artificial Sweetener Neotame on the Gut Microbiome and Fecal

Metabolites in Mice. *Molecules.* 2018; 23(2): 367–78. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/2/367>

[107]. Drasar BS, Renwick AG, Williams RT. The role of the gut flora in the metabolism of cyclamate. *Biochem J.* 1972; 129(4): 881–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1174233/>

[108]. Goldin BR. Intestinal Microflora: Metabolism of Drugs and Carcinogens. *Ann Med.* 1990; 22(1): 43–8. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/07853899009147240>

[109]. Pfeffer M, Ziesenitz SC, Siebert G. Acesulfame K, cyclamate and saccharin inhibit the anaerobic fermentation of glucose by intestinal bacteria. *Z Ernährungswiss.* 1985; 24(4): 231–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2420077/>