






Papel de los metabolitos intestinales sobre patógenos entéricos bacterianos

César Uriel López Palestina¹ , Yair Olovaldo Santiago Sáenz^{1*} , Sergio Hernández Velázquez², César Rendón Cabrera², Jorge Gutiérrez Tlahque³ , Rubén Jiménez Alvarado¹

¹Ingeniería Agroindustrial, Área Académica de Ingeniería Agroindustrial e Ingeniería en Alimentos, Instituto de Ciencias Agropecuarias, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hidalgo, México. ²Ingeniería en Biotecnología, Área Académica de Ciencias Agrícolas y Forestales, Instituto de Ciencias Agropecuarias, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hidalgo, México. ³Departamento de Industrias Alimentarias, Instituto Tecnológico de Roque, Tecnológico Nacional de México, Guanajuato, México.

Autor para correspondencia: *yair_santiago@uaeh.edu.mx

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.16624119>

Editado por: D.C. Jesús Muñoz Rojas (Instituto de Ciencias, Benemérita universidad Autónoma de Puebla).

Revisado por:

D.C. Julia María Alatorre Cruz (Estancia Posdoctoral por México, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla).

M.C. María Rosete Enríquez (Facultad de Ciencias Biológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla).

Resumen

Los metabolitos, generados por la microbiota intestinal y el metabolismo de nutrimentos, despliegan efectos sobre la salud digestiva, la modulación del sistema inmunológico y los procesos metabólicos. Entre estos metabolitos intestinales, se destacan compuestos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), aminoácidos y ácidos biliares, que pueden tener efectos tanto positivos como negativos en la salud humana y en la virulencia de patógenos; por ejemplo, el butirato puede inhibir la producción de toxinas en *Clostridium*

difficile, mientras que el succinato puede promover la virulencia de *Salmonella enterica* en condiciones de disbiosis. Es por ello, que el objetivo de esta revisión es describir en general, los principales metabolitos intestinales, su importancia para la homeostasis intestinal y como su presencia puede afectar la patogenicidad de algunos microorganismos. Por otro parte, se subraya la relevancia de la dieta como factor primordial para la producción de metabolitos beneficiosos.

Palabras clave: Metabolitos intestinales; dieta; bacterias patógenas entéricas; patogenicidad; virulencia.

Abstract

Metabolites, generated by the gut microbiota and nutrient metabolism, have effects on digestive health, immune system modulation and metabolic processes. These include compounds such as short-chain fatty acids (SCFA), amino acids and bile acids, which can have both positive and negative effects on human health and the virulence of pathogens; for example, butyrate may inhibit the production of toxins in *Clostridium difficile*, while succinate may promote virulence of *Salmonella enterica* under dysbiosis conditions. Therefore, the aim of this review is to describe in general, the main intestinal metabolites, their importance for intestinal homeostasis and how their presence may affect the pathogenicity of some microorganisms. On the other hand, the relevance of diet as a primary factor to producing beneficial metabolites is highlighted.

Keywords: Gut microbial metabolites; diet; bacterial enteric pathogens; pathogenicity; virulence.

Introducción

Un metabolito intestinal es una sustancia química que se produce en el intestino como resultado del metabolismo de los nutrientes y otras sustancias ingeridas, incluyendo los componentes de la dieta, fármacos y otros compuestos exógenos [1]. Por otro lado, estos metabolitos pueden ser el resultado de la acción de enzimas producidas por el cuerpo humano o por la microbiota intestinal (bacterias, virus, archaeas, eucariotas unicelulares, entre otros microorganismos que habitan dentro del intestino) [2]; además, estos

compuestos pueden tener diversas funciones y efectos en el cuerpo, incluyendo la influencia en la salud digestiva, la modulación del sistema inmunológico y la regulación de procesos metabólicos [3].

Se ha documentado que el intestino humano alberga más de 100 billones de microorganismos, incluyendo aproximadamente 5,000 especies bacterianas. Cada una de estas especies tiene la capacidad de producir una amplia variedad de metabolitos, lo que da lugar a un repertorio extenso y diverso de compuestos químicos con funciones clave en la fisiología humana [4; 5]. Por otra parte, gracias a esa gran variedad de microorganismos existen comunidades microbianas que desempeñan un papel crucial en la salud humana y en la homeostasis fisiológica a través de múltiples vías biológicas y comunicativas [6]. Esta microbiota intestinal es fundamental para mantener la estabilidad y resiliencia del ecosistema intestinal (es el entorno biológico y funcional dentro del intestino humano que alberga una gran diversidad de microorganismos, incluidos bacterias, virus, hongos, arqueas y protozoos, que interactúan entre sí y con el cuerpo humano) ya que, durante las perturbaciones, permiten la recuperación del ecosistema a un estado estable [7]. Adicionalmente, las interacciones entre microorganismos y el ser humano son esenciales para la estabilidad y funcionalidad del microbioma ya que estas contribuyen a la resistencia a la colonización por patógenos y al mantenimiento de un entorno intestinal saludable [8].

En este contexto, existen algunos microorganismos que sobresalen dentro de la microbiota intestinal. Un ejemplo de estos son las bacterias del filo Bacteroidetes ya que son esenciales para la degradación de carbohidratos complejos y la producción de ácidos grasos de cadena corta [9]. Otro ejemplo son las bacterias del filo Bacillota, las cuales se ha reportado son cruciales para la producción de butirato, un ácido graso de cadena corta que nutre a las células del colon y es caracterizado por sus efectos antiinflamatorios [10].

Con base a esto, el presente trabajo de revisión describe el papel de los metabolitos intestinales, los efectos positivos y negativos sobre la salud humana, el efecto de la alimentación y la dieta sobre la virulencia de bacterias entéricas, así como otros tópicos de interés en referencia al papel de estos compuestos.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión de tipo descriptiva. Los artículos incluidos en este trabajo se buscaron en varias bases de datos electrónicas como Web of Science, Pub Med, Research Gate, Scopus, Google Scholar y Science Direct. Las palabras clave utilizadas fueron metabolitos intestinales, bacterias patógenas, microbiota, dieta sostenible, virulencia, patogenicidad, succinato, butirato, propionato, ácidos grasos de cadena corta, disbiosis intestinal, dieta occidental, toxinas bacterianas, ambiente intestinal, así como sinónimos y combinaciones para ampliar los criterios de búsqueda. El 97% de los artículos consultados fueron publicados en inglés. La mayoría de los artículos de esta revisión se publicaron después de 2015. Para la elaboración de imágenes se utilizó la aplicación para ilustración científica bioRender.

Metabolitos intestinales, ambiente intestinal y su efecto en la salud humana

Los metabolitos intestinales desempeñan un papel crucial en la regulación del ambiente intestinal, interactuando tanto con las células del hospedador como con la microbiota [8]. Estos compuestos son productos del metabolismo de nutrimentos por parte de bacterias intestinales y abarcan una amplia gama de moléculas, como ácidos grasos de cadena corta (AGCC), aminoácidos de cadena ramificada, ácidos biliares, N-óxido de trimetilamina, y metabolitos derivados de triptófano, y carbohidratos [11; 12].

Por otro lado, el equilibrio de estos metabolitos, junto con factores como el pH y la presencia de oxígeno, influyen directamente en la salud intestinal y sistémica del hospedador [13; 14]. Se debe tomar en cuenta, que el efecto de estos metabolitos dependerá en gran medida de su concentración [15]. Se ha reportado que, en niveles normales, muchos de ellos tienen un papel beneficioso al regular funciones como la proliferación celular y la producción de moco [16; 17] y, por otra parte, concentraciones elevadas o anormales de ciertos metabolitos pueden alterar el equilibrio intestinal y favorecer condiciones patológicas [13; 18] como la obesidad [19; 20] (Tabla 1).

Tabla 1. Principales metabolitos generados en el intestino y su efecto sobre el ambiente intestinal.

Metabolito intestinal	Concentración y/o comportamiento del metabolito evaluado	Efecto sobre el ambiente intestinal	Ensayo-modelo	Referencia
Butirato	10-15 mmol/kg de contenido fecal	Efecto antiinflamatorio, promueve la integridad de la barrera intestinal	<i>In vivo</i> Rata, Humano	[11; 12]
Succinato	Aumento en pacientes diagnosticados con obesidad (SD)*	Aumenta la inflamación, promueve la disbiosis, relacionada con la acumulación de grasa y la disfunción metabólica	<i>In vivo</i> Rata, pacientes diagnosticados con obesidad	[21]
Propionato	2-5 mmol/kg contenido fecal	Modula el metabolismo de los lípidos, antiinflamatorio, mejora la homeostasis de la glucosa	<i>In vivo</i> Humano	[17; 19]
Lactato	3-7 mmol/L en el contenido intestinal	Aumenta la acidez intestinal, precursor de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC)	<i>In vitro</i> Células intestinales humanas	[18; 22]
Ácidos biliares secundarios	Aumento en disbiosis (SD)	Aumenta la permeabilidad intestinal, puede contribuir a la inflamación	<i>In vivo</i> Humano	[13; 14]
Acetato	60-100 mmol/kg de contenido fecal	Mayor AGCC, promueve la defensa de la mucosa colónica y modula la regulación del apetito	<i>In vivo</i> Humano, Ratón	[23]
Indol	Aumento durante la inflamación intestinal (SD)	Regula las células epiteliales, modula las respuestas inmunes, participa en la homeostasis de la mucosa	<i>In vivo</i> Ratón, Humano	[24; 25]
Metabolitos de triptófano	Varía según la actividad de la microbiota intestinal (SD)	Modula la función inmune, regula la motilidad intestinal y está vinculado a condiciones metabólicas y neurológicas	<i>In vivo</i> Ratón, Humano	[26; 27]

*AGCC: Ácidos grasos de cadena corta; SD: No se tienen datos sobre las concentraciones de algunas de las moléculas presentadas.

Por ejemplo, algunos metabolitos, como el butirato, promueven un ambiente antiinflamatorio y mantienen la integridad de la barrera intestinal [11]. En otro caso, el succinato, se ha reportado como un intermediario clave del ciclo de Krebs, y ha sido implicado en la disbiosis intestinal, de hecho, en exceso, puede inducir inflamación y contribuir a la acumulación de grasa en el tejido adiposo [19; 20].

Impacto de los metabolitos intestinales en la producción de toxinas por patógenos

Los metabolitos intestinales juegan un papel crucial no solo en la homeostasis del ambiente intestinal, sino también en la interacción con patógenos que colonizan el intestino [28]. Estos compuestos pueden influir en la producción de toxinas de manera positiva o negativa, afectando directamente su patogenicidad [29]. Este impacto ocurre a través de diversos mecanismos moleculares y celulares que afectan tanto la virulencia de los patógenos como la respuesta inmunitaria del hospedador [30].

Los AGCC, como el butirato y el propionato, son bien conocidos por modular la actividad de patógenos [31]. Estudios han demostrado que el butirato puede suprimir la producción de toxinas por *Clostridium difficile*, un patógeno intestinal, al regular negativamente los genes de virulencia como el *tcdA* y *tcdB*, los cuales codifican las toxinas principales de este organismo [32]. Este efecto está relacionado con la capacidad del butirato de influir en la expresión génica a través de la inhibición de histona deacetilasas (HDAC), lo que afecta la transcripción de genes involucrados en la virulencia ya que las HDAC son enzimas que regulan la modificación de las histonas, proteínas que se encuentran asociadas al ADN en el núcleo de las células [33]. Las histonas actúan como "carretes" alrededor de los cuales se enrolla el ADN, y su modificación química, como la acetilación, puede influir en la estructura del ADN y en su accesibilidad para la maquinaria de transcripción celular [33]. Por otro lado, el lactato, un metabolito producido por bacterias ácido-lácticas, ha sido identificado como un modulador de la virulencia de ciertas bacterias patógenas [32]. En el caso de *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC), la presencia de lactato puede inhibir la expresión de factores de virulencia que facilitan la producción de toxinas [34; 35], este efecto se asocia a cambios en el pH

intestinal inducidos por el lactato, lo que altera las condiciones óptimas para la transcripción de genes toxigénicos como lo son la toxina termolábil (LT), codificada por el gen *eltAB*, y la toxina termoestable (ST), codificada por los genes *stA* o *stB*, dependiendo de la variante de la toxina [36]. Por otra parte, el succinato, aunque es considerado un metabolito beneficioso, puede tener un efecto negativo en ciertas condiciones [37] (Tabla 2). En pacientes con disbiosis y altos niveles de succinato, se ha observado que este metabolito puede promover la virulencia de bacterias patógenas como *Salmonella enterica* [38]. El succinato actúa como un señalizador metabólico que activa genes relacionados con la invasión y la producción de toxinas en *Salmonella*, lo que aumenta su capacidad patogénica [39]. Finalmente, los ácidos biliares secundarios también influyen en la expresión de genes virulentos en patógenos como *Clostridium difficile* [40]. Investigaciones recientes han revelado que algunos ácidos biliares pueden inhibir la germinación de esporas y la producción de toxinas por *C. difficile* [41]. Esto sugiere que los metabolitos intestinales derivados de ácidos biliares actúan como moduladores claves en la relación entre el hospedador y el patógeno, afectando directamente la capacidad de este último para causar infección [42].

Efecto del succinato

El succinato es un metabolito clave en el ciclo de Krebs y también se produce en el intestino por algunas bacterias comensales [43]. Sin embargo, bajo condiciones patológicas como la disbiosis intestinal, los niveles elevados de succinato pueden tener efectos adversos [44].

En condiciones inflamatorias, algunos patógenos intestinales, como *Salmonella enterica*, son capaces de utilizar el succinato como fuente de energía para proliferar [45]. Durante la inflamación, las bacterias comensales que normalmente utilizan el succinato son desplazadas debido a la alteración del ambiente intestinal [46]. Este vacío es aprovechado por patógenos como *Salmonella*, que puede metabolizar el succinato eficientemente, dándole una ventaja competitiva en el intestino [39]. En otras palabras, el succinato altera el equilibrio entre la microbiota comensal y los patógenos, favoreciendo a estos últimos.

Tabla 2. Principales metabolitos intestinales y su efecto en la patogenicidad de bacterias entéricas.

Metabolito intestinal implicado	Producción del metabolito	Patógeno entérico bacteriano	Efecto del metabolito	Mecanismo molecular y/o celular	Referencia
Butirato	Fermentación de fibra dietética en el colon	<i>Clostridium difficile</i>	Suprime la producción de toxinas	Inhibición de histona deacetilasas (HDAC), regulación de genes de virulencia (<i>tcdA</i> y <i>tcdB</i>)	[32]
Succinato	Fermentación de carbohidratos	<i>Salmonella enterica</i>	Promueve la virulencia	Activación de genes relacionados con la invasión y la producción de toxinas	[39]
Propionato	Fermentación de fibra dietética en el colon	<i>Clostridium difficile</i>	Similar al butirato	Inhibición de histona deacetilasas (HDAC), regulación de genes de virulencia	[32]
Lactato	Producción por bacterias ácido-lácticas	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica (ETEC)	Inhibe la expresión de factores de virulencia	Cambios en el pH intestinal que afectan la transcripción de genes toxigénicos	[34; 35]
Ácidos biliares secundarios	Metabolismo de ácidos biliares por la microbiota	<i>Clostridium difficile</i>	Inhibe la germinación de esporas y la producción de toxinas	Modulación de la expresión de genes virulentos	[41]
Acetato	Fermentación de fibra dietética en el colon	Diversos patógenos entéricos	Modula la respuesta inmune del hospedador	Activación de receptores específicos en las células inmunitarias	[30]
Indol	Metabolismo del triptófano por la microbiota	Diversos patógenos entéricos	Inhibe la adherencia y la invasión de patógenos	Modulación de la expresión de genes de virulencia y señalización intracelular	[30]
Metabolitos de triptófano	Metabolismo del triptófano por la microbiota	Diversos patógenos entéricos	Modula la virulencia y la respuesta inmune	Interacción con receptores específicos en las células del hospedador	[30]

El succinato también actúa como una señal proinflamatoria en el hospedador; a través de la activación de la proteína HIF-1 α (factor inducible por hipoxia); de igual manera el succinato promueve la producción de citocinas inflamatorias como la interleucina 1 beta o pirógeno leucocitario (IL-1 β) [47]. Adicionalmente, este ambiente inflamatorio es ideal para la proliferación de otras bacterias patógenas, como *Clostridium difficile*, que prospera en condiciones de inflamación exacerbada, promoviendo así su expansión y la producción de toxinas [48]. Esta inflamación mediada por succinato deteriora la barrera intestinal, lo que facilita la invasión de los patógenos y agrava la enfermedad [49].

Efecto antimicrobiano del butirato

El butirato, un AGCC, es producido principalmente por la fermentación de fibras dietéticas en el colon, y tiene varios efectos beneficiosos tanto en la salud intestinal como en la inhibición de patógenos [50].

El butirato tiene la capacidad de inhibir directamente el crecimiento de varios patógenos intestinales [51]. Este efecto antimicrobiano se debe en parte a su capacidad de alterar el metabolismo de las bacterias patógenas [51]. En el caso de *Salmonella enterica* y *Escherichia coli*, el butirato altera la disponibilidad de nutrientes clave y fuentes de carbono que estos patógenos necesitan para proliferar [52]. Al reducir el acceso a estos recursos, el butirato limita el crecimiento de los patógenos y favorece a las bacterias comensales [52]. Otros efectos de este metabolito, es promover la salud de la barrera intestinal, induciendo la producción de moco por parte de las células epiteliales del intestino, lo que crea una capa protectora que dificulta la adherencia y colonización de patógenos como *E. coli* y *Salmonella* [11]. Este refuerzo de la barrera intestinal también estimula la producción de proteínas de unión estrecha (tight junctions), que previenen la translocación de bacterias al torrente sanguíneo, reduciendo así la invasión sistémica de patógenos [52]. Por otra parte, en estudios recientes, se ha demostrado que el butirato inhibe la producción de toxinas en *Clostridium difficile* al regular negativamente la expresión de genes clave, como *tcdA* y *tcdB*, responsables de la producción de las toxinas A y B, que son las principales responsables de los síntomas en infecciones por *C. difficile* [32]. El mecanismo se basa en la inhibición de las

histonas deacetilasas (HDAC), lo que altera la expresión génica del patógeno, reduciendo su capacidad de causar daño [52].

Finalmente, además del impacto directo sobre los patógenos, el butirato tiene un fuerte efecto inmunomodulador [52]. Este metabolito tiene la capacidad de inducir la diferenciación de células T reguladoras (Tregs), que desempeñan un papel clave en la modulación de la respuesta inflamatoria [11]; es por ello, que, al mantener un entorno antiinflamatorio, el butirato ayuda a limitar el crecimiento de bacterias patógenas, que suelen prosperar en ambientes inflamatorios [52].

Papel del propionato en la regulación inmune

El propionato al igual que el butirato es un AGCC obtenido por fermentación bacteriana del mismo sustrato. Este metabolito no solo contribuye a la homeostasis intestinal, sino que también juega un papel significativo en la regulación del sistema inmunológico y la defensa contra infecciones [53].

El propionato ha demostrado ser efectivo en la inhibición de la vía de señalización de los receptores tipo Toll (TLR), que son componentes críticos del sistema inmunológico innato [54]. Los TLR se activan en respuesta a lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, desencadenando una respuesta inflamatoria [54]. Un estudio realizado por Hoyles *et al.* [55], demostró que el propionato puede atenuar los efectos de los LPS bacterianos en la barrera hematoencefálica, sugiriendo una función protectora significativa contra infecciones bacterianas como las causadas por *Escherichia coli*. Este efecto se traduce en una reducción de la permeabilidad de la barrera, lo que ayuda a prevenir la entrada de patógenos al sistema nervioso central y a mitigar la inflamación neuroinmune [55]. Además, el propionato promueve la producción de citocinas antiinflamatorias como la interleucina 10 (IL-10) o factor de inhibición de la síntesis de citocinas; al aumentar los niveles de IL-10, el propionato ayuda a equilibrar la respuesta inmunitaria, reduciendo la inflamación excesiva que puede dañar los tejidos y promover enfermedades crónicas [56]. Esto es especialmente importante en el contexto de infecciones donde una respuesta inflamatoria controlada es esencial para eliminar patógenos sin causar daño colateral significativo a los tejidos del huésped [57].

Influencia de ácidos biliares secundarios en la patogenicidad

Los ácidos biliares secundarios, producidos por la microbiota intestinal a partir de ácidos biliares primarios, juegan un papel crucial en la regulación de la patogenicidad de algunos microorganismos como *Clostridium difficile*, una bacteria que puede causar diarrea y otras afecciones intestinales como la colitis asociada con la administración de antibióticos [58].

Los ácidos biliares secundarios, como el deoxicolato (DCA) y el litocolato (LCA), inhiben el crecimiento de *C. difficile* y pueden limitar la actividad de sus toxinas [59]. Estos ácidos son producidos por bacterias con actividad hidrolasa de sales biliares (BSH), que convierten los ácidos biliares primarios en secundarios en el colon [60].

Los ácidos biliares primarios, como el ácido cólico, pueden inducir la germinación de esporas de *C. difficile*. Sin embargo, los ácidos biliares secundarios actúan como inhibidores competitivos, reduciendo esta germinación [61]. Esta diferencia en la actividad es crucial, ya que la presencia de ácidos biliares primarios en el intestino puede aumentar el riesgo de infección por *C. difficile*, mientras que una mayor concentración de ácidos secundarios puede ofrecer protección [62]. Es importante comentar que estas concentraciones siguen en debate debido a las limitantes que se presentan en los estudios.

Contribución del sulfuro de hidrógeno en la inflamación crónica

El H₂S se produce en el colon principalmente a partir de la cisteína y la homocisteína. Las concentraciones de H₂S en el colon humano pueden llegar a 3.4 mmol/L en heces humanas, lo que sugiere una producción significativa por la microbiota intestinal [63]. Se ha descrito que la presencia del H₂S puede aumentar la permeabilidad intestinal, facilitando el paso de bacterias y toxinas desde el lumen intestinal al torrente sanguíneo, lo que puede desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica. Este aumento en la permeabilidad está relacionado con la disbiosis y la inflamación crónica del intestino [64]. Por otra parte, la presencia continua de H₂S en niveles elevados puede perpetuar un ciclo de inflamación crónica, afectando la barrera mucosa intestinal y creando condiciones propicias para la invasión y proliferación de patógenos. Esta

situación puede resultar en enfermedades graves como sepsis, donde una respuesta inflamatoria desregulada lleva a la disfunción orgánica y a una alta mortalidad [65].

Efecto de la alimentación sobre el comportamiento de bacterias patógenas entéricas

Fibra dietética y ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

La fibra dietética desempeña un papel esencial en la regulación del comportamiento de bacterias patógenas entéricas a través de su interacción con la microbiota intestinal. La fermentación de la fibra por microorganismos beneficiosos en el colon produce AGCC, principalmente acetato, propionato y butirato, los cuales modulan el ambiente intestinal [66]. Estos metabolitos no solo reducen el pH luminal, creando un entorno hostil para patógenos como *Salmonella* y *Escherichia coli* [67], sino que también fortalecen las uniones estrechas entre células epiteliales, disminuyendo la translocación bacteriana y la inflamación [68]. El butirato, en particular, posee propiedades antiinflamatorias (Figura 1) y promueve la diferenciación y apoptosis de células epiteliales intestinales dañadas [69]. Además, los AGCC regulan la expresión de genes relacionados con la virulencia bacteriana, afectando la capacidad de adhesión y la formación de biopelículas. La fibra insoluble también contribuye al tránsito intestinal más rápido, limitando el tiempo de colonización de patógenos. Estos efectos subrayan la importancia de una dieta rica en fibra para la prevención de infecciones entéricas y el mantenimiento de una microbiota equilibrada.

Grasas, azúcares y disbiosis intestinal.

La alimentación juega un papel crucial en la presencia de microorganismos benéficos en el ecosistema intestinal y por ende en la síntesis de los diversos metabolitos, previniendo la disbiosis intestinal, una condición caracterizada por el desequilibrio de la microbiota intestinal que puede llevar a diversas enfermedades [70]. Varias investigaciones han demostrado que ciertas dietas promueven un ambiente intestinal saludable; Khavandegar *et al.* [71] han

reportado que la dieta mediterránea puede mejorar significativamente la composición de la microbiota intestinal gracias a la ingesta de frutas, verduras, leguminosas, nueces y aceite de oliva, alimentos que están asociados con una mayor diversidad microbiana y ayudan a promover la presencia de bacterias beneficiosas que conducen a mantener un ambiente intestinal saludable y a prevenir la inflamación intestinal [71; 72]. Sin embargo, también existen dietas que producen una reducción significativa de la diversidad bacteriana y una disminución en especies beneficiosas, un ejemplo de estas es la dieta occidental (Western-Style Diet). En una investigación realizada por Moszak *et al*. [73] revelaron que, debido a la ingesta de alimentos altos en grasas saturadas, carnes procesadas, azúcares, sal, alcohol y alimentos ultraprocesados, además de una baja ingesta de fibra y el alto consumo de grasas y proteínas animales

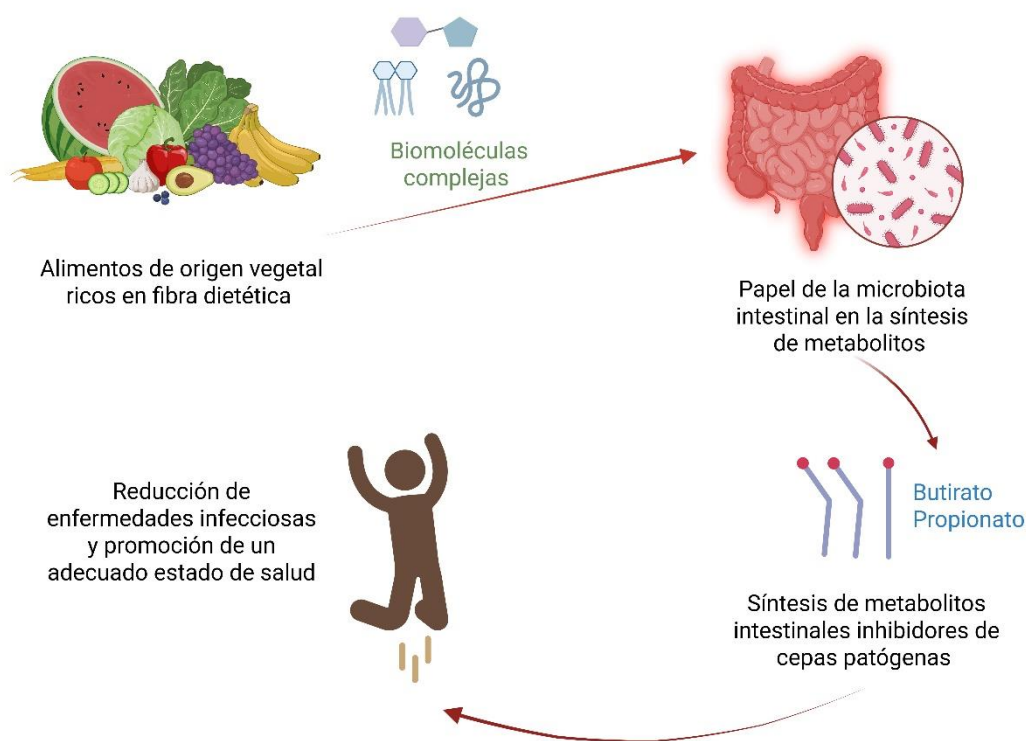


Figura 1. Fibra dietética proveniente de alimentos de origen vegetal como sustrato para la síntesis de metabolitos intestinales.

se observó una mayor permeabilidad intestinal y susceptibilidad a infecciones que pueden derivar en una inflamación crónica, resistencia a la insulina, y un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares [72; 73]. Otros estudios en ratas han observado los efectos de dietas altas en grasas observando efectos negativos en la microbiota intestinal y en los parámetros metabólicos [74; 75] sugiriendo que la disbiosis intestinal puede ocurrir sin manifestaciones inmediatas de declive cognitivo o inflamación neurogénica, y destacando la complejidad de la interacción entre dieta, microbiota y salud cerebral.

Conclusión

Los metabolitos intestinales desempeñan un papel fundamental en la homeostasis intestinal y afectan de manera significativa la patogenicidad de diversos microorganismos. Esta revisión destacó la importancia de mantener un equilibrio en la microbiota intestinal, lo cual se puede lograr a través de una dieta adecuada; esta dieta no solo influye en la composición de la microbiota, sino que también modula la producción de metabolitos beneficiosos, como los ácidos grasos de cadena corta, que son esenciales para la salud digestiva y la regulación del sistema inmunológico.

Además, se evidencia que una alimentación rica en fibra puede promover la producción de estos metabolitos, mientras que dietas altas en grasas y azúcares pueden inducir disbiosis, aumentando el riesgo de enfermedades. Finalmente, este abordaje permitió resaltar con evidencia actualizada la importancia de este tipo de metabolitos como componentes químicos clave para la reducción de la patogenicidad de bacterias entéricas.

Agradecimientos

Se agradece a todos los integrantes que participaron en la elaboración de esta revisión.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés con el contenido del trabajo presentado.



Referencias

- [1]. Walsh J, Griffin BT, Clarke G, Hyland N, Cryan JF. Drug-gut microbiota interactions: implications for neuropharmacology. *British Journal of Pharmacology*. 2018; 175(24): 4415–4429. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bph.14366>
- [2]. Rajakovich LJ, Balskus EP. Metabolic functions of the human gut microbiota: the role of metalloenzymes. *Natural Product Reports*. 2019; 36(4): 593–625. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/C8NP00074C>
- [3]. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 2018; 361: k2179. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
- [4]. Koumpouli D, Koumpouli V, Koutelidakis AE. Functional foods, gut microbiome and association with obesity and metabolic syndrome: a literature review. *Appl Sci*. 2024; 14(13): 5578. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/app14135578>
- [5]. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*. 2015; 3: 31. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0094-5>
- [6]. Liang D, Leung RKK, Guan W, Au WW. Involvement of gut microbiome in human health and disease: brief overview, knowledge gaps and research opportunities. *Gut Pathogens*. 2018; 10: 3. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13099-018-0230-4>
- [7]. Fassarella M, Blaak EE, Penders J, Nauta A, Smidt H, Zoetendal EG. Gut microbiome stability and resilience: elucidating the response to perturbations in order to modulate gut health. *Gut*. 2020; 70(3): 595-605. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321747>
- [8]. Yang W, Cong Y. Gut microbiota-derived metabolites in the regulation of host immune responses and immune-related inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol*. 2021; 18: 866–877. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00661-4>

- [9]. Trosvik P, De Muinck EJ. Ecology of bacteria in the human gastrointestinal tract—identification of keystone and foundation taxa. *Microbiome*. 2015; 3: 44. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0107-4>
- [10]. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020; 113(12): 2019-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>
- [11]. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, *et al*. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013; 504(7480): 446-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature12721>
- [12]. Parada-Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, *et al*. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol*. 2019; 10: 277. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>
- [13]. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, Bajaj JS. Bile acids and the gut microbiome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014; 30(3): 332-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MOG.000000000000057>
- [14]. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab*. 2016; 24(1): 41-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.005>
- [15]. Pral LP, Fachi JL, Corrêa RO, Colonna M, Vinolo MAR. Hypoxia and HIF-1 as key regulators of gut microbiota and host interactions. *Trends Immunol*. 2021; 42(7): 604-621. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.05.004>
- [16]. Macfarlane GT, Macfarlane S. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc*. 2003; 62(1): 67-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1079/PNS2002207>
- [17]. Hongliang D, Lijuan W, Mingmei H, Hanyang L. The impact of microbiota-derived short-chain fatty acids on macrophage activities in disease: mechanisms and therapeutic potentials. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023; 165: 115276. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115276>

- [18]. Li X, Yang Y, Zhang B, Lin X, Fu X, An Y, *et al*. Lactate metabolism in human health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7(1): 305. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01206-5>
- [19]. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017; 19(1): 29-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
- [20]. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, *et al*. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015; 26: 26050. Disponible en: <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26050>
- [21]. Fernández-Veledo S, Vendrell J. Gut microbiota-derived succinate: friend or foe in human metabolic diseases? *Rev Endocr Metab Disord*. 2019; 20(4): 439-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09513-z>
- [22]. Reichardt N, Duncan SH, Young P, Belenguer A, Leitch CM, Scott KP, *et al*. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J*. 2014; 8(6): 1323-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.14>
- [23]. Frost, G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, *et al*. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun*. 2014; 5: 3611. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ncomms4611>
- [24]. Zelante T, Lannitti 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://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.003>
- [25]. Wang J, Zhu N, Su X, Gao Y, Yang R. Gut-Microbiota-derived metabolites maintain gut and systemic immune homeostasis. *Cells*. 2023; 12(5): 793. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells12050793>
- [26]. Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 3294. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05470-4>

- [27]. Gao J, Xu K, Liu H, Liu G, Bai M, Peng C, *et al*. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018; 8: 13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2018.00013/full>
- [28]. Lustrì BC, Sperandio V, Moreira CG. Bacterial Chat: Intestinal Metabolites and Signals in Host-Microbiota-Pathogen Interactions. *Infect Immun.* 2017; 85(12): 1128. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/iai.00476-17>
- [29]. Li Z, Quan G, Jiang X, Yang Y, Ding X, Zhang D, *et al*. Effects of Metabolites Derived From Gut Microbiota and Hosts on Pathogens. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018; 8: 314. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00314>
- [30]. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16(6): 341-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.42>
- [31]. Liu J, Zhu W, Qin N, Ren X, Xia X. Propionate and Butyrate Inhibit Biofilm Formation of Salmonella Typhimurium Grown in Laboratory Media and Food Models. *Foods.* 2022; 11(21): 3493. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/foods11213493>
- [32]. Fletcher JR, Pike CM, Parsons RJ, Rivera AJ, Foley MH, McLaren MR, *et al*. Clostridium difficile exploits toxin-mediated inflammation to alter the host nutritional landscape and exclude competitors. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 462. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20746-4>
- [33]. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc National Acad Sci.* 2014; 111(6): 2247-2252. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1322269111>
- [34]. Wang SP, Rubio LA, Duncan SH, Donachie GE, Holtrop G, Lo G, *et al*. Roles fundamentales para el pH, el lactato y las bacterias que utilizan lactato en la estabilidad de un ecosistema microbiano de colon humano. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/msystems.00645-20>
- [35]. Zhang Y, Tan P, Zhao Y, Ma X. Enterotoxigenic *Escherichia coli*: intestinal pathogenesis mechanisms and colonization resistance by gut microbiota. *Gut*

Microbes. 2022; 14(1): 2055943. Disponible en:
<https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2055943>

[36]. Panwar S, Kumari S, Verma J, Bakshi S, Naremdrakumar L, Paul D, *et al*. Toxin-linked mobile genetic elements in major enteric bacterial pathogens. Gut Microbiome. 2023; 4: e5. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/gmb.2023.2>

[37]. Fernández-Veledo S, Ceperuelo-Mallafré V, Vendrell J. Rethinking succinate: an unexpected hormone-like metabolite in energy homeostasis. Trends Endocrinol Amp Metab. 2021; 32(9): 680-692. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.06.003>

[38]. Jacobson A, Lam L, Rajendram M, Bhatt AS, Huang KC, Monak D. A gut commensal-produced metabolite mediates colonization resistance to salmonella infection. Cell Host Amp Microbe. 2018; 24(2): 296-307.e7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.07.002>

[39]. Rivera-Chavez F, Zhang LF, Faber F, Lopez CA, Byndloss MX, Olsan EE, *et al*. Depletion of butyrate-producing Clostridia from the gut microbiota drives an aerobic luminal expansion of *Salmonella*. Cell Host Microbe. 2016; 19: 443–454. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.03.004>

[40]. Winston JA, Theriot CM. Impact of microbial derived secondary bile acids on colonization resistance against *Clostridium difficile* in the gastrointestinal tract. Anaerobe. 2016; 41: 44-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.05.003>

[41]. Buffie CG, Bucci V, Stein RR, McKenney PT, Ling L, Gobourne A, *et al*. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. Nature. 2015; 517(7533): 205-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature13828>

[42]. Foley MH, O'Flaherty S, Barrangou R, Theriot CM. Bile salt hydrolases: Gatekeepers of bile acid metabolism and host-microbiome crosstalk in the gastrointestinal tract. PLOS Pathogens. 2019; 15(3): e1007581. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007581>

[43]. Larabi AB, Masson HLP, Bäumlér AJ. Bile acids as modulators of gut microbiota composition and function. Gut Microbes. 2023; 15(1): 2158835. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2172671>

- [44]. Frias-Toral EP, Rodriguez-Veintimilla D. Microbiota intestinal y cáncer. RNCM. 2020; 4(1): 94-102. Disponible en: <https://doi.org/10.35454/rncm.v4n1.175>
- [45]. Spiga L, Winter MG, de Carvalho TF, Santos RL, Hooper LV, Winter SE. An oxidative central metabolism enables Salmonella to utilize microbiota-derived succinate. Cell Host & Microbe. 2017; 21(1): 62-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.07.018>
- [46]. Smith MI, Yatsunenkov T, Manary MJ, Trehan I, Mkakosya RS, Cheng J, *et al*. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. Science. 2013; 339(6119): 548-554. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.1229000>
- [47]. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, Palsson-McDermott EM, McGettrick AF, Goel G, *et al*. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . Nature. 2013; 496(7444): 238-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature11986>
- [48]. Badger VO, Ledebor NA., Graham MB, Edmiston CE. *Clostridium difficile*. Journal Of Parenteral And Enteral Nutrition. 2012; 36(6): 645-662. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0148607112446703>
- [49]. Connors J, Dawe N, Van Limbergen J. The role of succinate in intestinal inflammation. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2019; 16(3): 151-162. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu11010025>
- [50]. Singh V, Lee G, Son H, Koh H, Kim E, Unno T, *et al*. Butyrate producers, "The Sentinel of Gut": Their intestinal defense against invasive pathogens. Frontiers in Immunology. 2019; 10: 1340. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1103836>
- [51]. Liu X, Shao J, Liao Y, Wang L, Jia Y, Dong P, *et al*. Regulation of short-chain fatty acids in the immune system. Frontiers in Immunology. 2023; 14: 1186892. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1186892>
- [52]. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. Immunol Rev. 2017; 279(1): 70-89. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/imr.12567>

[53]. Fischer C, Weber-Steffens D, Kreutz M, Hehlhans T. Propionate induces cross-tolerance to TLR1/2 and TLR4 agonists in human cells. *Frontiers in Immunology*. 2012; 13: 851590. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2022.152186>

[54]. Smith PM., Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2012; 341(6145): 569-573. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.1241165>

[55]. Hoyles L, Snelling T, Umlai U, Nicholson JK, Carding SR, Glen RC, McArthur S. Microbiome–host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood–brain barrier. *Microbiome*. 2018; 6(1): 55. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0439-y>

[56]. Theriot CM, Bowman AA, Young VB. Antibiotic-Induced Alterations of the Gut Microbiota Alter Secondary Bile Acid Production and Allow for *Clostridium difficile* Spore Germination and Outgrowth in the Large Intestine. *mSphere*. 2016; 1(1): e00045-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00045-15>

[57]. Thoda C, Touraki M. Immunomodulatory properties of probiotics and their derived bioactive compounds. *Applied Sciences*.(2023) 13(8): 4726. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/app13084726>

[58]. Sorg JA, Sonenshein AL. Inhibiting the initiation of *Clostridium difficile* spore germination using analogs of chenodeoxycholic acid, a bile acid. *Journal of Bacteriology*. 2010; 192(19): 4983–4990. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JB.00610-10>

[59]. Levine J, Ellis CJ, Furne JK, Springfield J, Levitt MD. Fecal hydrogen sulfide production in ulcerative colitis. *The American Journal of Gastroenterology*: 1998; 93(1): 83–87. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.083.c.x>

[60]. Kelly CR, Allegretti JR. Review Article: Gastroenterology and *Clostridium difficile* infection: past, present, and future. *Clin Infect Dis*. 2023; 77(Supplement 6): S463-S70. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad644>

[61]. Wang Y, Wu J, Lv M, Shao Z, Hungwe M, Wang J, Bai X, Xie J, Wang Y, Geng W. Metabolism Characteristics of Lactic Acid Bacteria and the Expanding

Applications in Food Industry. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021 May 12;9:612285. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.612285>

[62]. Larabi AB, Masson HLP, Bäumlér AJ. Bile acids as modulators of gut microbiota composition and function. *Gut Microbes*. 2023; 15(1): 2172671. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2172671>

[63]. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(24): 2369-2379. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>

[64]. Bhatia M. H₂S and inflammation: an overview. *Handb Exp Pharmacol*. 2015; 165-80. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-18144-8_8

[65]. Bhatia M, Gaddam RR. Hydrogen sulfide in inflammation: a novel mediator and therapeutic target. *Antioxid Redox Signal*. 2021; 34(17): 1368-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8211>

[66]. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016; 165(6): 1332-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>

[67]. Krznaric Ž, Bender DV, Meštrovic T. The Mediterranean diet and its association with selected gut bacteria. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2019; 22(5): 401-406. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000587>

[68]. Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán CG, Salazar N. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Front Microbiol*. 2016; 7: 185. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00185>

[69]. Brown J, Hazen S. Microbial modulation of cardiovascular disease. *Nat Rev Microbiol*. 2018; 16: 171-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.149>

[70]. David LA, Materna AC, Campos-Baptista MI, Blackburn MC, Perrotta A, Erdman SE, *et al*. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biology*. 2014; 15(7): 1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/gb-2014-15-7-r89>



- [71]. Khavandegar A, Heidarzadeh A, Angoorani P, Hasani-Ranjbar S, Ejtahed H, Larijani B, Qorbani M. Adherence to the Mediterranean diet can beneficially affect the gut microbiota composition: a systematic review. *BMC Med Genomics*. 2024; 17(1): 91. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01861-3>
- [72]. Stolfi C, Pacifico T, Monteleone G, Laudisi F. Impact of Western Diet and Ultra-Processed Food on the Intestinal Mucus Barrier. *Biomedicines*. 2023; 11(7): 2015. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11072015>
- [73]. Moszak M, Szulińska M, Bogdański P. You are what you eat—The Relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders—A Review. *Nutrients*. 2020; 12(4): 1096. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12041096>
- [74]. Lecomte V, Kaakoush NO, Maloney CA, Raipuria M, Huinao KD, Mitchell HM, Morris MJ. Changes in gut microbiota in rats fed a high fat diet correlate with obesity-associated metabolic parameters. *PLoS ONE*. 2015; 10(5): e0126931. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126931>
- [75]. Deshpande NG, Saxena J, Pesaresi TG, Carrell CD, Ashby GB, Liao M, Freeman LR. High fat diet alters gut microbiota but not spatial working memory in early middle-aged Sprague Dawley rats. *PLoS ONE*. 2019; 14(5): e0217553. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217553>