

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN



UANL

LA SUPLEMENTACIÓN CON CÁSCARA DE PITAHAYA (*Hylocereus undatus*) DISMINUYE LA NEUROINFLAMACIÓN EN RATAS WISTAR MACHO ALIMENTADAS CON DIETA DE CAFETERÍA

Por

NANCY KARELY OLIVO RAMOS

Como requisito parcial para obtener el Grado de MAESTRIA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN

MONTERREY, NUEVO LEÓN

FEBRERO, 2026

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN



UANL

LA SUPLEMENTACIÓN CON CÁSCARA DE PITAHAYA (*Hylocereus undatus*) DISMINUYE LA NEUROINFLAMACIÓN EN RATAS WISTAR MACHO ALIMENTADAS CON DIETA DE CAFETERÍA

Por

LN. NANCY KARELY OLIVO RAMOS

DIRECTORA DE TESIS

DRA. ANA LAURA DE LA GARZA HERNÁNDEZ

CODIRECTOR DE TESIS

DR. ALBERTO CAMACHO MORALES

**Como requisito parcial para obtener el grado de MAESTRIA EN
CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

MONTERREY, NUEVO LEÓN

FEBRERO, 2026



UANL

**LA SUPLEMENTACIÓN CON CÁSCARA DE PITAHAYA (*Hylocereus undatus*)
DISMINUYE LA NEUROINFLAMACIÓN EN RATAS WISTAR MACHO ALIMENTADAS
CON DIETA DE CAFETERÍA**

POR

LN. NANCY KARELY OLIVO RAMOS

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS EN
NUTRICIÓN**

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE TESIS

DRA. ANA LAURA ISABEL DE LA GARZA HERNÁNDEZ
Directora de Tesis

DR. ALBERTO CAMACHO MORALES
Codirector de Tesis

DR. HERIBERTO CASTRO GARCÍA
Miembro de la Comisión de Tesis

DRA. C. BLANCA EDELIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ
Subdirectora de Investigación, Innovación y Posgrado



UANL

**LA SUPLEMENTACIÓN CON CÁSCARA DE PITAHAYA (*Hylocereus undatus*)
DISMINUYE LA NEUROINFLAMACIÓN EN RATAS WISTAR MACHO ALIMENTADAS
CON DIETA DE CAFETERÍA**

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Neurometabolismo, del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, bajo la dirección del Dr. Alberto Camacho Morales. La dirección general del proyecto estuvo a cargo de la Dra. Ana Laura Isabel Hernández de la Garza.

DRA. ANA LAURA ISABEL DE LA GARZA HERNÁNDEZ
Directora de Tesis

DR. ALBERTO CAMACHO MORALES
Codirector de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A **Dios**, por acompañarme en cada paso de este camino, por darme fortaleza cuando creí no tenerla y por llenar mi vida de propósito. Sin su guía, nada de esto habría sido posible.

A mis **papás**, por ser mi ejemplo más grande de amor, esfuerzo y perseverancia. Gracias por creer siempre en mí, incluso cuando yo dudaba. Todo lo que soy y lo que he logrado es reflejo de lo que me enseñaron con su vida, su entrega y su cariño.

A mi fiel compañero y amor de mi vida, **Javier**, por caminar a mi lado con paciencia, amor y fe en mí. Gracias por tu apoyo incondicional, por entender mis ausencias, mis desvelos y mis momentos de estrés, y por recordarme siempre por qué valía la pena seguir adelante.

A **Zoro**, mi compañero inigualable, por llenar mis días de alegría, por acompañarme en las largas horas de estudio y por recordarme que siempre hay tiempo para jugar, descansar y disfrutar el presente.

A la **Dra. Ana Laura de la Garza**, mi directora de tesis, por su guía, confianza y por compartir su conocimiento con tanta generosidad. Gracias por impulsarme a dar siempre lo mejor de mí, por su paciencia y por creer en este proyecto desde el inicio.

Al **Dr. Alberto Camacho**, mi codirector, por recibirme en su laboratorio, por su apoyo, confianza y enseñanzas que contribuyeron enormemente a mi formación. Gracias por abrirme las puertas de su equipo y por hacerme coincidir con **Armando**, quien me brindó su valiosa ayuda y compañía durante el trabajo experimental.

A la **Dra. Helen M. Hermsdorff**, por su apoyo, su calidez y por abrirme las puertas de su laboratorio en la Universidad Federal de Viçosa, Minas Gerais, Brasil. Estar allá fue una experiencia transformadora que no solo enriqueció mi formación académica, sino que también me regaló grandes amistades (*Carolynne, Dandara, Arieta, Nathallia, Bianca y Madalena*) y la oportunidad de construir colaboraciones futuras que me llenan de ilusión y gratitud.

Al **Dr. Heriberto Castro**, por haberme apoyado desde mis inicios y por enseñarme a ver el área de la investigación como una verdadera pasión. Gracias por sus atinados consejos, su paciencia y por inspirarme a continuar este camino con compromiso y entusiasmo.

A mis compañeras de la maestría, **Paulina, Alejandra, Xiomara y Brenda**, por su valiosa amistad, por los momentos compartidos, las risas, los desvelos y por acompañarme en esta etapa tan significativa de mi vida.

A todos los profesores, por su dedicación, su pasión por la ciencia y su compromiso con la enseñanza, que dejaron en mí una huella que siempre llevaré conmigo.

Finalmente, al **Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONACYT)** y a la **Coordinación de la Formación del Personal de Nivel Superior (CAPES)**, por el apoyo financiero otorgado para la realización de mis estudios y estancia académica, sin el cual este logro no habría sido posible.

Este trabajo es el resultado de cada persona, experiencia y aprendizaje que me acompañaron a lo largo del camino. A todos, gracias infinitas por ser parte de esta historia.

DEDICATORIA

A Javier, mi compañero de vida, por inspirarme a creer que la
constancia transforma los sueños en logros.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	vi
DEDICATORIA.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS	1
LISTA DE TABLAS	4
LISTA DE FIGURAS	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
2. ANTECEDENTES.....	10
2.1 La dieta occidental como patrón de inflamación.....	10
2.1.1 Efecto de la dieta occidental en la modulación de la microbiota intestinal	11
2.1.2 Efecto de la dieta occidental en marcadores de inflamación sistémica	20
2.2 Papel del eje intestino-cerebro en la neuroinflamación.....	26
2.2.1 Efecto de la dieta occidental sobre la neuroinflamación.....	29
2.3 Uso de prebióticos y su efecto antiinflamatorio en cerebro a través de la modulación de la microbiota intestinal	30
3. JUSTIFICACIÓN.....	36
4. HIPÓTESIS.....	37
5. OBJETIVOS.....	38
5.1 Objetivo general.....	38
5.2 Objetivos específicos.....	38
6. METODOLOGÍA.....	39
6.1 Diseño de estudio	39
6.2 Dietas experimentales	40
6.3 Extracción del tejido cerebral y suero	40
6.4 Obtención y procesamiento de las muestras.....	41
6.5 Determinación de lipopolisacáridos (LPS)	41
6.6 Expresión génica	44
6.6.1 Aislamiento del ARN.....	44
6.6.2 Análisis cuantitativo del ARN	46
6.6.3 Retrotranscripción (RT).....	48
6.6.4 RT-qPCR.....	49

6.6.5	<i>Análisis de resultados de la expresión génica</i>	52
6.7	Cuantificación de ácidos grasos	53
7.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	55
8.	CONSIDERACIONES BIOÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD	56
9.	RESULTADOS	57
10.	DISCUSIÓN	67
10.1	Niveles séricos de LPS	68
10.3	Niveles séricos de ácidos grasos	72
10.3.1	<i>Fracción de ésteres de colesterol</i>	73
10.3.2	<i>Fracción de fosfolípidos</i>	74
10.3.3	<i>Implicaciones fisiológicas e integración mecanística</i>	74
10.4	Eje intestino-cerebro	75
11.	CONCLUSIÓN	82
12.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84

LISTA DE ABREVIATURAS

ACAT	Enzima acil-CoA-colesterol acil transferasa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADNc	Ácido desoxirribonucleico complementario
AG	Ácido graso
ANOVA	Análisis de varianza
ARN	Ácido ribonucleico
BDNF	Factor neutrófico derivado del cerebro
BHE	Barrera hematoencefálica
CAF	Grupo cafetería
CAF + P	Grupo cafetería suplementado con cáscara de pitahaya
CE	Ésteres de colesterol
CTR	Grupo control
DAMP	Patrones moleculares asociados a daños
DEPC	Dietilpirocarbonato
DG	Diglicéridos
dNTPS	Desoxirribunucleósidos
ELISA	Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
FFA	Ácidos grasos libres
GlcN	Glucosaminas
HCD	Dieta alta en colesterol
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HFD	Dieta alta en grasas

HSHF	Dieta alta en azúcares y grasas
IFN- γ	Interferon-gamma
IL-1 β	Interleucina-1 β
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
JNK	Proteína quinasa c-Jun N-terminal
LBP	Proteína de unión a lipopolisacáridos
LCAT	Enzima lecitina-colesterol acil-transferasa
LCFA	Ácidos grasos de cadena larga
LPS	Lipopolisacáridos
MD2	Factor correceptor de diferenciación mieloide 2
MG	Monoglicéridos
MCFA	Ácidos grasos de cadena media
MUFA	Ácidos grasos monoinsaturados
NF κ B	Factor nuclear κ B
NLR	Receptores tipo NOD
PAMPs	Patrones moleculares asociados a patógenos
PC	Fosfatidilcolina
PCR	Proteína C reactiva
PL	Fosfolípidos
PRRs	Receptores de reconocimiento de patrones
PUFA	Ácidos grasos poliinsaturados
PUFA n-3	Ácidos grasos poliinsaturados omega 3
PUFA n-6	Ácidos grasos poliinsaturados omega 6
RE	Retículo endoplásmico

ROS	Especies reactivas de oxígeno
RT	Retrotranscripción
RT-qPCR	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
SCFA	Ácidos grasos de cadena corta
SFA	Ácidos grasos saturados
SNC	Sistema Nervioso Central
SNE	Sistema Nervioso Entérico
TG	Triglicéridos
TLR	Receptores tipo Toll
TLR-4	Receptor tpo Toll-4
TNF-a	Factor de necrosis tumoral alfa
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad
ZO-1	Proteína de unión estrecha-1

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Efecto del patrón dietético en modelo animal sobre la modulación de la microbiota intestinal.....	19
Tabla 2. Impacto de la fibra dietética en marcadores antiinflamatorios en modelo animal	32
Tabla 3. Composición nutrimental de la cáscara de pitahaya (<i>Hylocereus undatus</i>)	35
Tabla 4. Cálculos correspondientes al máster mix utilizado para RT-PCR	49
Tabla 5. Perfil de ácidos grasos (%) en suero de la fracción de ésteres de colesterol .	64
Tabla 6. Perfil de ácidos grasos (%) en suero de la fracción de fosfolípidos	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Rol de la microbiota intestinal en la salud	12
Figura 2. Interacción entre la dieta occidental, la microbiota intestinal y la activación de procesos inmunológicos asociados con inflamación sistémica	15
Figura 3. Estructura del lipopolisacárido compuesta por el lípido A, el núcleo y la cadena de O-polisacáridos.	16
Figura 4. Influencia de la dieta occidental sobre el desarrollo de inflamación sistémica.	23
Figura 5. Papel de los ácidos grasos saturados (SFA) en la activación del inflamasoma NLRP3 y su implicación en la secreción de IL-1 β asociada a inflamación metabólica..	24
Figura 6. Conexión bidireccional intestino-cerebro.....	28
Figura 7. Fruto <i>Hylocereus undatus</i>	34
Figura 8. Esquema representativo del diseño experimental del macroproyecto	39
Figura 9. Esquema representativo de la dilución de los reactivos	43
Figura 10. Figura representativa del acomodo de las muestras en las placas PCR	51
Figura 11. Concentración sérica de lipopolisacáridos en ratas alimentadas con diferentes dietas experimentales	57
Figura 12. Expresión del gen Il1 β en hipotálamo.	59
Figura 13. Expresión del gen Tnfa en hipotálamo.	60
Figura 14. Expresión del gen Il6 en hipotálamo.	61
Figura 15. Efecto de la suplementación con cáscara de pitahaya (<i>Hylocereus undatus</i>) sobre la interacción microbiota intestinal–cerebro en ratas alimentadas con dieta de cafetería.	77

RESUMEN

Introducción: La globalización y la industrialización del sistema alimentario han favorecido el consumo de alimentos ultraprocesados con alta densidad energética y bajo valor nutricional, lo que ha contribuido a la adopción de un patrón dietético occidental asociado con procesos inflamatorios crónicos (Candelario-Jalil et al., 2022; Martí Del Moral et al., 2020). En este contexto, se proponen ingredientes funcionales, como la cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*), para la prevención de enfermedades asociadas con procesos inflamatorios sistémicos. **Objetivo:** Este estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto antiinflamatorio de la suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) en ratas alimentadas con una dieta de cafetería. **Metodología:** Quince ratas Wistar macho se alimentaron con dieta estándar (3.35 kcal/g) (CTL, n = 5), dieta de cafetería (3.72 kcal/g) (CAF, n = 5) y dieta de cafetería + 300 mg/kg/día de cáscara de pitahaya (3.72 kcal/g) (CAF+P, n = 5) durante quince semanas. Se midieron los niveles séricos de lipopolisacáridos (LPS) mediante un kit ELISA. La expresión de genes (*Il6*, *Il1β* y *Tnfa*) implicados en procesos inflamatorios a nivel hipotálamo se realizó mediante RT-qPCR. Los ácidos grasos de las fracciones de fosfolípidos (PL) y ésteres de colesterol (CE) se evaluaron mediante cromatografía de gases (Castillo et al., 2020). **Resultados:** Los niveles séricos de LPS fueron significativamente mayores en el grupo CAF (0.17 ± 0.01 ng/mL) en comparación con CTL (0.07 ± 0.01 ng/mL) ($p < 0.001$). Sin embargo, el grupo CAF + P (0.11 ± 0.01 ng/mL) mostró niveles significativamente menores en comparación con CAF ($p < 0.001$). En el grupo CAF, los niveles de ARNm de *Il1β* aumentaron significativamente con respecto a CTL ($p < 0.01$), mientras que en CAF + P se observó una supresión significativa de la expresión del gen *Tnfa* en comparación con CAF ($p < 0.05$). Los ácidos grasos saturados totales (SFA) fueron significativamente menores en CAF + P [25.81 (25.62 – 40.64) %] en comparación con CAF [46.31 (45.25 – 62.18) %] ($p < 0.01$). El ácido cáprico CE-C10:0, un ácido graso de cadena media presentó concentraciones significativamente menores en CAF (4.33 ± 0.99 %) respecto a CTL (9.09 ± 1.91 %) ($p < 0.001$). Se identificaron mayores niveles de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) en CAF + P [55.09 (40.41 – 57.97) %] frente a CAF [37.24 (29.78 – 37.39) %] ($p < 0.05$). Finalmente, el ácido α -linolénico CE-C18:3-n3 aumentó en CAF + P [0.88 (0.73 – 1.90) %] en comparación con CAF [0.45 (0.19 – 0.51) %] ($p < 0.05$), mientras que el ácido γ -linolénico PL-C18:3-n6 disminuyó en CAF + P (0.36 ± 0.17 %) en comparación con CAF (2.39 ± 0.95 %) ($p < 0.01$). **Conclusión:** La suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) mostró un efecto antiinflamatorio en ratas alimentadas con dieta de cafetería, lo que sugiere su potencial como ingrediente funcional en estrategias de intervención nutricional orientadas a la prevención de procesos inflamatorios asociados con dietas de tipo occidental.

ABSTRACT

Introduction:

Globalization and the industrialization of food systems have promoted the widespread consumption of ultra-processed foods with high energy density and low nutritional quality, contributing to the adoption of a Western dietary pattern associated with chronic inflammatory processes. (Candelario-Jalil et al., 2022; Martí Del Moral et al., 2020). In this context, functional ingredients such as pitahaya (*Hylocereus undatus*) peel have been proposed for the prevention of diseases associated with systemic inflammatory processes. **Objective:** This study aimed to evaluate the anti-inflammatory effect of pitahaya (*Hylocereus undatus*) peel supplementation in rats fed a cafeteria diet. **Methodology:** Fifteen male Wistar rats were fed either a standard diet (3.35 kcal/g) (CTL, n = 5), a cafeteria diet (3.72 kcal/g) (CAF, n = 5), or a cafeteria diet supplemented with 300 mg/kg/day of pitahaya peel (3.72 kcal/g) (CAF+P, n = 5) for fifteen weeks. Serum lipopolysaccharide (LPS) levels were measured using an ELISA kit. Gene expression (*Il6*, *Il1 β* , and *Tnfa*) involved in hypothalamic inflammatory processes was assessed by RT-qPCR. Fatty acids from phospholipid (PL) and cholesterol ester (CE) fractions were analyzed by gas chromatography (Castillo et al., 2020). **Results:** Serum LPS levels were significantly higher in CAF (0.17 ± 0.01 ng/mL) compared to CTL (0.07 ± 0.01 ng/mL) ($p < 0.001$). However, CAF+P (0.11 ± 0.01 ng/mL) showed significantly lower levels than the CAF group ($p < 0.001$). *Il1 β* mRNA levels increased significantly in CAF relative to CTL ($p < 0.01$), whereas *Tnfa* gene expression was significantly suppressed in CAF+P compared to CAF ($p < 0.05$). Total saturated fatty acids (SFA) were significantly lower in CAF+P [25.81 (25.62–40.64) %] compared to CAF [46.31 (45.25–62.18) %] ($p < 0.01$). The medium-chain fatty acid capric acid (CE-C10:0) was significantly reduced in CAF ($4.33 \pm 0.99\%$) compared to CTL ($9.09 \pm 1.91\%$) ($p < 0.001$). Higher levels of polyunsaturated fatty acids (PUFA) were observed in CAF+P [55.09 (40.41–57.97) %] compared to CAF [37.24 (29.78–37.39) %] ($p < 0.05$). Additionally, α -linolenic acid (CE-C18:3-n3) increased in CAF+P [0.88 (0.73–1.90)%] compared to CAF [0.45 (0.19–0.51)%] ($p < 0.05$), whereas γ -linolenic acid (PL-C18:3-n6) decreased in CAF+P ($0.36 \pm 0.17\%$) relative to CAF ($2.39 \pm 0.95\%$) ($p < 0.01$). **Conclusion:** Supplementation with pitahaya (*Hylocereus undatus*) peel demonstrated an anti-inflammatory effect in rats fed a cafeteria diet. These findings suggest that pitahaya peel may contribute to the prevention of chronic inflammatory processes associated with Western-type diets, supporting its potential use as a functional food in nutritional intervention strategies.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las últimas décadas, la globalización y el crecimiento de la industria alimentaria han transformado de manera significativa el entorno alimentario, favoreciendo un mayor acceso y consumo de alimentos ultraprocesados caracterizados por una elevada densidad energética y un bajo aporte de nutrientes esenciales (Martí Del Moral et al., 2020). Este fenómeno ha impulsado la adopción de un patrón dietético de tipo occidental, el cual se distingue por un alto contenido de grasas saturadas y ácidos grasos poliinsaturados omega-6, acompañada de una ingesta relativamente baja de ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Como consecuencia, se ha observado un aumento progresivo en la relación n-6/n-3, pasando de valores cercanos a 1:1 hasta proporciones que pueden alcanzar 20:1 o superiores, lo que se asocia con alteraciones metabólicas e inflamatorias (Clemente-Suárez et al., 2023; Malesza et al., 2021).

La evidencia científica disponible indica que el consumo sostenido de alimentos ultraprocesados favorece la activación de procesos proinflamatorios que, con el tiempo, pueden inducir daño tisular y contribuir al desarrollo de enfermedades crónicas (Christ et al., 2019; Mohammad & Thiemermann, 2021). Este estado inflamatorio no se limita al ámbito periférico, ya que se ha demostrado que la inflamación metabólica puede impactar al sistema nervioso central, promoviendo la activación de vías de señalización asociadas con la expresión de marcadores genéticos inflamatorios implicados en la regulación del neurometabolismo y del comportamiento cognitivo (Huerta-Canseco et al., 2023).

En este contexto, la dieta desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de la microbiota intestinal y en la integridad de la barrera intestinal (Cronin et al., 2021). Diversos estudios han señalado que las alteraciones en la composición y funcionalidad de la microbiota, inducidas por patrones dietéticos occidentales, se relacionan con un incremento en la permeabilidad intestinal y con la translocación de lipopolisacáridos hacia la circulación sistémica (Harvei et al., 2024). Estos eventos favorecen la instauración de un estado de inflamación sistémica que puede extenderse

al sistema nervioso central a través del eje intestino–cerebro, contribuyendo al desarrollo de procesos de neuroinflamación (Martínez Leo & Segura Campos, 2020).

Ante este panorama, se ha propuesto la incorporación de alimentos y subproductos con propiedades funcionales como una alternativa para influir en la composición de la microbiota intestinal y atenuar procesos inflamatorios. En particular, los ingredientes ricos en fibra dietética han mostrado efectos prebióticos y antiinflamatorios, al favorecer el crecimiento de microorganismos benéficos y la producción de metabolitos con efectos protectores sobre la barrera intestinal y el sistema nervioso (Beukema et al., 2020; Czarnowski et al., 2024; Sun et al., 2021). En este contexto, la cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*), un subproducto agroindustrial caracterizado por su aporte de fibra y compuestos bioactivos representa una alternativa de interés en este contexto. Sin embargo, la evidencia experimental acerca de su efecto en la neuroinflamación asociada a dietas de tipo occidental aún es limitada, lo que resalta la necesidad de evaluaciones en modelos experimentales controlados.

2. ANTECEDENTES

2.1 La dieta occidental como patrón de inflamación

En las últimas décadas, el contexto alimentario en México ha sufrido cambios significativos asociados a procesos de urbanización, globalización y crecimiento de la industria de alimentos ultraprocesados, lo que ha modificado los patrones de consumo en la población. Este cambio ha modificado de manera sustancial los hábitos dietéticos de la población, desplazando progresivamente el patrón alimentario tradicional, caracterizado por el consumo de alimentos frescos, de origen vegetal y mínimamente procesados hacia un modelo de sobrealimentación dominado por productos industrializados, altamente palatables y de bajo valor nutricional (Clemente-Suárez et al., 2023; Velázquez-López et al., 2021).

La evidencia epidemiológica y nutricional sugiere que los patrones dietéticos actuales se asocian con un alto consumo de azúcares añadidos, grasas saturadas, sodio y carnes procesadas, junto con una ingesta insuficiente de alimentos como frutas, verduras, leguminosas, cereales integrales y pescado. Este desequilibrio dietético se ha vinculado con un incremento en la ingesta energética total y con la consolidación de un entorno alimentario obesogénico, considerado un factor relevante en el aumento de la prevalencia de enfermedades metabólicas en la población mexicana (Instituto Nacional de Salud Pública, 2022).

Este modelo alimentario corresponde a lo que se define como patrón dietético occidental, el cual se asocia con un consumo excesivo de alimentos ultraprocesados ricos en grasas saturadas y azúcares simples, junto con una disminución significativa de alimentos fuente de fibra dietética y ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (PUFA n-3) (Christ et al., 2019; Zinöcker & Lindseth, 2018). Como consecuencia, se ha documentado un incremento sustancial en la relación n-6/n-3, alcanzando proporciones considerablemente superiores a las observadas en patrones dietéticos tradicionales (Monge et al., 2018). En población mexicana, este desequilibrio ha sido relacionado con alteraciones endocrino-metabólicas y con una mayor liberación de adipocitocinas proinflamatorias (Hernández-Ruiz et al., 2018).

En consecuencia, el consumo sostenido de dietas occidentales ricas en grasas y azúcares simples induce una expansión anormal del tejido adiposo, acompañada de alteraciones en su función endocrino-metabólica y mayor liberación de adipocitocinas y ácidos grasos libres (FFA) (Zhou et al., 2020).

El consumo crónico de dietas occidentales induce una expansión anormal del tejido adiposo, acompañada de disfunción metabólica y endocrina. Debido a lo anterior, cuando la capacidad de almacenamiento del adipocito se ve superada, se genera un microambiente caracterizado por hipoxia, estrés celular y muerte adipocitaria, lo que favorece la infiltración de células inmunes, particularmente macrófagos con fenotipo proinflamatorio (Zhou et al., 2020). Este proceso contribuye a la instauración de un estado de inflamación sistémica crónica de bajo grado, el cual no solo afecta al tejido adiposo, sino también a otros órganos metabólicamente activos, como el hígado, el músculo esquelético y el sistema nervioso central (Artemniak-Wojtowicz et al., 2020).

En este contexto, la dieta occidental no solo actúa como un factor de riesgo metabólico, sino que también desempeña un papel relevante en la modulación de la respuesta inflamatoria sistémica. La exposición prolongada a este patrón dietético se ha relacionado con la activación continua de mecanismos propios de la inmunidad innata, lo que favorece la liberación de citocinas proinflamatorias y la aparición de alteraciones metabólicas y neurológicas. Estas evidencias respaldan la necesidad de profundizar en los mecanismos mediante los cuales la dieta occidental contribuye al desarrollo de inflamación sistémica y sus posibles implicaciones a nivel del eje intestino–cerebro (Guo et al., 2021a; Tang et al., 2020).

2.1.1 Efecto de la dieta occidental en la modulación de la microbiota intestinal

En condiciones fisiológicas, el tracto gastrointestinal humano contiene una comunidad compleja y altamente especializada de microorganismos comensales que, en conjunto, se denomina microbiota intestinal. Esta comunidad alcanza densidades microbianas excepcionales y establece una red compleja de interacciones simbióticas que influyen de manera determinante en la homeostasis y el estado de salud del huésped (Silva et al., 2020; Wastyk et al., 2021). Asimismo, participa activamente en procesos metabólicos

clave, incluyendo la digestión, absorción de nutrientes, metabolismo energético y regulación de la motilidad intestinal (**Figura 1**) (M. Wang et al., 2023).

Uno de los principales aportes funcionales de la microbiota intestinal es la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), principalmente acetato, propionato y butirato, derivados de la fermentación anaerobia de carbohidratos no digeribles presentes en la dieta (Martin-Gallausiaux et al., 2021; Silva et al., 2020). Estos metabolitos representan una fuente energética clave para los colonocitos y contribuyen a la preservación de la integridad epitelial intestinal, la síntesis de moco y la regulación de procesos inflamatorios locales (Silva et al., 2020; Wastyk et al., 2021). Además, los SCFA ejercen efectos sistémicos al actuar como mediadores metabólicos entre el intestino y órganos periféricos, incluyendo el hígado, el tejido adiposo, el músculo esquelético y el cerebro (Dalile et al., 2019; Martínez Leo & Segura Campos, 2020).

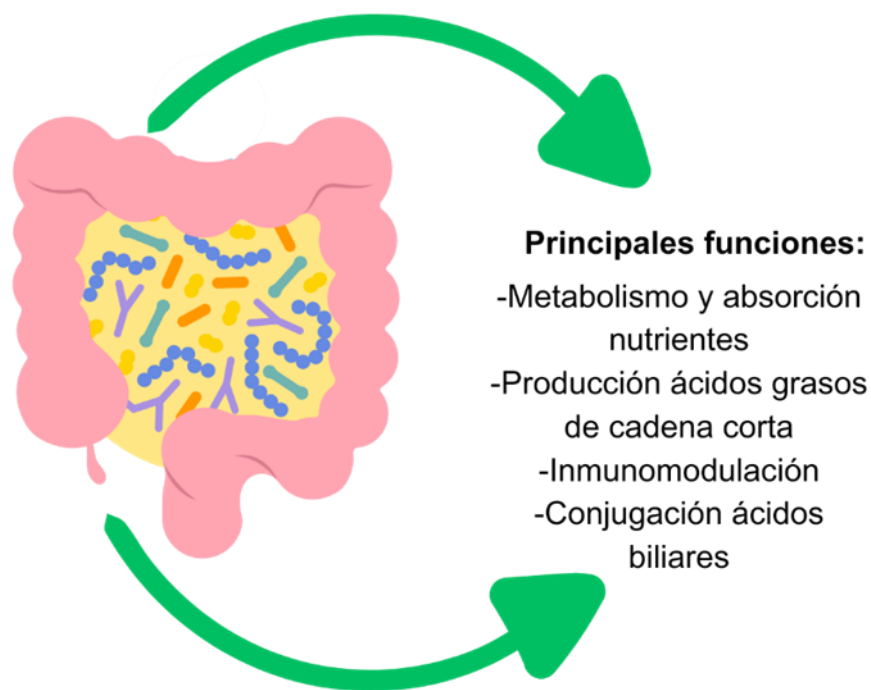


Figura 1. Rol de la microbiota intestinal en la salud Adaptada de (Divya et al., 2023)

La composición y funcionalidad de la microbiota intestinal son altamente sensibles a factores ambientales, siendo la dieta uno de los determinantes más relevantes (Kadyan et al., 2023). Evidencia experimental y clínica ha demostrado que los cambios hacia patrones dietéticos de tipo occidental, caracterizados por un elevado consumo de grasas y una ingesta reducida de fibra dietética, alteran de manera significativa la diversidad y estabilidad microbiana. En este sentido, Shi et al. (2021) reportaron que el consumo de una dieta alta en grasas (HFD) y pobre en fibra induce disbiosis intestinal, caracterizada por una reducción en la diversidad microbiana y una alteración en la proporción de bacterias benéficas y patógenas (Beukema et al., 2020; Shi et al., 2021).

La disbiosis inducida por la dieta occidental compromete la capacidad fermentativa de la microbiota, lo que resulta en una disminución en la producción de SCFA y en un aumento del pH luminal (Martínez Leo & Segura Campos, 2020). Estos cambios pueden comprometer la homeostasis intestinal y favorecer la activación de mecanismos inmunológicos locales, lo que se asocia con mayor infiltración de células inmunes y una mayor liberación de citocinas proinflamatorias. De esta manera, se establece un estado de inflamación crónica de bajo grado que puede extenderse más allá del intestino (Makki et al., 2018; Mohammad & Thiernemann, 2021; Wastyk et al., 2021).

De manera complementaria, estudios en modelos murinos han evidenciado que las dietas altas en grasas (HFD) no solo inducen disbiosis, sino que también alteran la permeabilidad de la barrera epitelial intestinal, fenómeno estrechamente vinculado con la endotoxemia metabólica y la translocación de lipopolisacáridos (LPS) hacia la circulación sistémica (Dalby et al., 2018; Neto et al., 2023).

En el estudio de Kim et al. (2019), la administración de una dieta alta en grasas durante 20 semanas provocó un incremento significativo en la abundancia relativa de los filos *Actinobacteria* y *Firmicutes*, correlacionándose positivamente con el aumento de peso corporal y la expresión de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6), y negativamente con las proteínas de unión estrecha como claudina-1, responsables de mantener la integridad de la barrera intestinal (Kim et al., 2019).

De forma similar, Velázquez et al. (2019) demostraron que, tras seis semanas de alimentación con una HFD, se produjo un incremento en la abundancia relativa del filo *Firmicutes* y de los géneros *Adlercreutzia*, *Coprococcus*, *Dorea* y *Ruminococcus*, junto con una disminución de *Turicibacter* y *Anaeroplasma*, confirmando el efecto disbiótico de este tipo de dieta sobre la composición microbiana intestinal (Velázquez et al., 2019a).

Asimismo, la disbiosis inducida por la dieta occidental se asocia con una reducción significativa de bacterias productoras de SCFA, particularmente de los géneros *Faecalibacterium*, *Roseburia* y *Eubacterium*, principales productores de butirato, metabolito esencial para la salud intestinal (Jena et al., 2018).

En concordancia, Malesza et al. (2021) concluyeron que las dietas occidentales inducen disbiosis intestinal, disminuyen la producción de metabolitos microbianos benéficos y provocan daño en la barrera epitelial intestinal, asociado con una reducción de *Bifidobacterium spp.* (filo *Actinobacteria*), cuya disminución se correlaciona negativamente con la función de la barrera intestinal y la integridad epitelial (Malesza et al., 2021)

Por su parte, Brandsma et al. (2019) observaron que la exposición a una dieta alta en grasas durante 13 semanas disminuyó de forma significativa la abundancia de bacterias pertenecientes a las familias *Christensenellaceae*, *Clostridium* y *Odoribacter*, todas ellas productoras de SCFA con efectos antiinflamatorios. La pérdida de estas bacterias se asoció con una menor capacidad para suprimir la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B) en células inmunes, y por ende, con una mayor producción de citocinas proinflamatorias como IFN- γ , IL-1 β e IL-10 (Brandsma et al., 2019)

En paralelo, estos cambios en la microbiota intestinal desencadenan la producción e infiltración excesiva de LPS, componentes estructurales de la membrana de bacterias gran-negativas y productoras de endotoxinas ligadas con la inflamación que favorecen al daño celular del epitelio que recubre la mucosa intestinal (Mohammad & Thiemermann, 2021). Además, son responsables de la activación de diversas células del sistema inmunológico incluidos los macrófagos, neutrófilos y células dendríticas (**Figura 2**) (Jena et al., 2018).

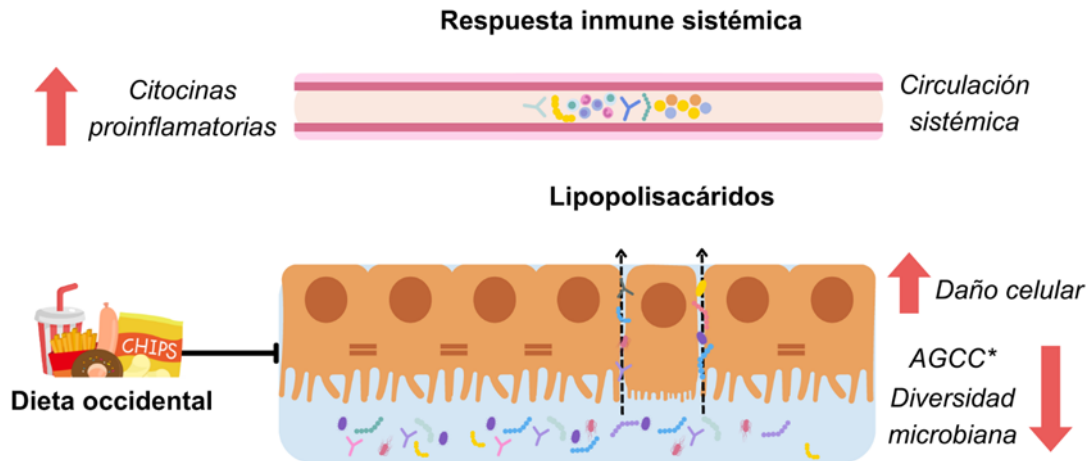


Figura 2. Interacción entre la dieta occidental, la microbiota intestinal y la activación de procesos inmunológicos asociados con inflamación sistémica. SCFA: Ácidos grasos de cadena corta. Adaptada de (Martínez Leo & Segura Campos, 2020; Shi et al., 2021).

2.1.1.1 Lipopolisacáridos

Los lipopolisacáridos (LPS) son componentes estructurales de la membrana externa de bacterias gramnegativas que, además de su función estructural, participan en la activación de respuestas inmunológicas asociadas a procesos inflamatorios. Estas moléculas pueden liberarse al entorno extracelular a través de diferentes mecanismos, incluyendo la formación de vesículas bacterianas, lo que les permite interactuar con el sistema inmunológico del huésped y ejercer efectos inmunoestimulantes característicos (Brown & Heneka, 2024). Desde el punto de vista funcional, los LPS son considerados endotoxinas debido a su capacidad para inducir respuestas inflamatorias mediadas principalmente por su fracción lipídica (Mohammad & Thiemermann, 2021).

Desde una perspectiva estructural, los LPS están constituidos por tres regiones principales: el lípido A, el núcleo oligosacáridico y la cadena O-polisacárida. El lípido A corresponde a la fracción responsable de su actividad endotóxica y permanece asociado a la membrana bacteriana mediante una región hidrofóbica formada por ácidos grasos, característica clave en la activación de respuestas inflamatorias. El núcleo está compuesto por una serie de oligosacáridos que incluyen azúcares poco comunes,

mientras que la cadena O-polisacárida presenta una longitud y composición variables, lo que contribuye a la diversidad antigénica de las bacterias gramnegativas. (**Figura 3**) (M. Wang et al., 2023).

El LPS cumple funciones esenciales para la bacteria, actuando como una barrera de permeabilidad que limita el ingreso de sustancias hidrofóbicas, como antibióticos y sales biliares, y contribuyendo a la estabilidad estructural de la membrana externa. No obstante, cuando los LPS alcanzan la circulación sistémica del huésped, se convierten en potentes activadores de la respuesta inmunitaria innata (Ciesielska et al., 2021). En condiciones fisiológicas, la principal fuente de endotoxinas proviene de bacterias gramnegativas comensales del intestino; sin embargo, alteraciones en la microbiota intestinal o en la integridad de la barrera epitelial pueden favorecer su translocación hacia el torrente sanguíneo (Harvei et al., 2024; M. Wang et al., 2023)

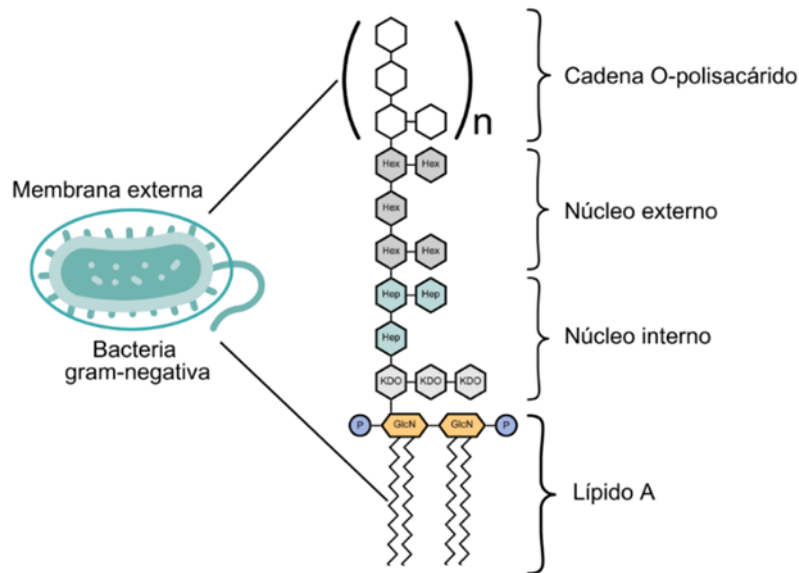


Figura 3. Estructura del lipopolisacárido compuesta por el lípido A, el núcleo y la cadena de O-polisacáridos. El núcleo interno contiene azúcares como L-glicerol-D-manoheptosa (Hep) y ácido 3-desoxi-D-mano-octulosónico (Kdo). El núcleo externo contiene hexosas (Hex). P: Fosfato; GlcN: Glucosaminas. Adaptada de (Mohammad & Thiemermann, 2021).

Diversos estudios han demostrado que los LPS se unen al receptor TLR-4 y a su correceptor MD-2 en la superficie de células inmunes, favoreciendo la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B), un regulador clave de la respuesta inflamatoria. Este proceso promueve la expresión de genes proinflamatorios y la liberación de citocinas como interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 β (IL-1 β) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), consolidando el papel de los LPS como mediadores centrales de la inflamación sistémica (Mohammad & Thiemermann, 2021; Pfalzgraff et al., 2019; Zamyatina & Heine, 2020)

En conjunto, la evidencia disponible respalda que la presencia sostenida de LPS en la circulación, fenómeno conocido como endotoxemia metabólica, constituye un mecanismo clave en la génesis y mantenimiento de la inflamación crónica de bajo grado asociada al consumo de dietas occidentales. Este proceso representa un vínculo fisiopatológico entre la disbiosis intestinal, la disfunción de la barrera intestinal y la activación de respuestas inflamatorias sistémicas (Harvei et al., 2024).

2.1.1.2 Receptores tipo Toll (TLR)

Los receptores tipo Toll (TLR) forman parte de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) y desempeñan un papel central en la inmunidad innata y la respuesta inflamatoria. Estas proteínas transmembrana permiten reconocer tanto patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) como señales endógenas liberadas durante el daño celular (DAMPs), procesos estrechamente relacionados con la activación inflamatoria sistémica. Los TLR se expresan principalmente en células del sistema inmunológico, como macrófagos, monocitos y células dendríticas, aunque también pueden encontrarse en células no inmunitarias, lo que amplía su papel en la regulación de la respuesta inflamatoria (Serna-Rodríguez et al., 2022).

La activación de los diferentes subtipos de TLR tras el reconocimiento de ligandos específicos induce cascadas de señalización intracelular que culminan en la activación de factores de transcripción como NF- κ B y reguladores de la respuesta interferónica, procesos estrechamente vinculados con la respuesta inflamatoria. La activación de estas vías conduce a la expresión de genes proinflamatorios, la producción de citocinas y la

amplificación de la respuesta inmunitaria innata, contribuyendo al control inicial de infecciones y al mantenimiento de la homeostasis tisular (Ciesielska et al., 2021).

Dentro de esta familia, el receptor tipo Toll 4 (TLR4) destaca por su papel en el reconocimiento de lipopolisacáridos (LPS) provenientes de bacterias gramnegativas. Su activación implica la participación de proteínas accesorias, entre ellas la proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP) y el correceptor MD-2, las cuales favorecen la interacción del LPS con el receptor y facilitan la activación de vías de señalización proinflamatoria. Una vez activado, TLR4 desencadena una cascada de señalización que culmina en la activación de NF- κ B y en la liberación de citocinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6 (Mohammad & Thiernemann, 2021).

Si bien la activación de TLR4 constituye un mecanismo esencial de defensa frente a infecciones bacterianas, su estimulación excesiva o sostenida puede resultar perjudicial para el huésped. En este sentido, la exposición crónica a niveles elevados de LPS, como ocurre en la endotoxemia metabólica asociada a dietas occidentales, promueve una activación persistente de TLR4, favoreciendo el desarrollo de inflamación sistémica de bajo grado y alteraciones metabólicas (Lancaster et al., 2018).

Diversos estudios (**tabla 1**) han demostrado que la pérdida de integridad de la barrera intestinal aumenta los niveles plasmáticos de endotoxinas, condición conocida como endotoxemia metabólica (Mohammad & Thiernemann, 2021). En este sentido, Gabarin et al. (2021) evaluaron los mecanismos mediante los cuales una HFD puede inducir traslocación de LPS, concluyendo que este patrón dietético incrementa la permeabilidad intestinal y modifica la composición microbiana, lo que conlleva a una mayor producción y paso de LPS hacia la circulación sistémica, exacerbando la inflamación metabólica (Gabarin et al., 2021).

En conjunto, la activación de los TLR, especialmente TLR4, se considera un mecanismo central en la interacción entre la microbiota intestinal, los patrones dietéticos y la respuesta inmunológica. La disfunción de esta vía de señalización se ha vinculado con la inflamación crónica asociada a dietas occidentales, estableciendo un nexo

fisiopatológico entre la disbiosis intestinal, la endotoxemia metabólica y el desarrollo de enfermedades inflamatorias y metabólicas (Ciesielska et al., 2021).

Tabla 1. Efecto del patrón dietético en modelo animal sobre la modulación de la microbiota intestinal

Intervención	Modelo	Resultados	Referencia
HFD 60 semanas	Ratones macho n = 53	↑ Ratio <i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i> ↑ <i>Ruminococcus</i> , <i>Dorea</i> ↓ <i>Turicibacter</i> , <i>Anaeroplasm</i> , <i>Bifidobacterium</i>	(Velázquez et al., 2019b)
HSHF 12 semanas	Ratones macho n = 24	↓ <i>Lactobacillus</i> , <i>Roseburia</i> ↑ <i>Bacteroidales</i> , <i>Anaerotruncus</i> , <i>Ruminococcaceae</i>	(Guo et al., 2021a)
HCD 6 semanas	Ratones macho n = 18	↑LPS ↓ <i>Akkermansia muciniphila</i>	(Zou et al., 2023)
CAF 20 semanas	Ratas Wistar macho n = 12	↑LPS ↓AGCC	(Neto et al., 2023)

HFD: Dieta alta en grasas; HSHF: Dieta alta en azúcares y grasas; HCD: Dieta alta en colesterol; CAF: Dieta cafetería; LPS: Lipopolisacáridos; SCFA: Ácidos grasos de cadena corta.

2.1.2 Efecto de la dieta occidental en marcadores de inflamación sistémica

La exposición prolongada a dietas de tipo occidental, caracterizadas por alto consumo de alimentos ultraprocesados, grasas saturadas y azúcares simples, se ha vinculado con alteraciones metabólicas relevantes y con el desarrollo de inflamación sistémica de bajo grado, fenómeno estrechamente relacionado con cambios en la microbiota intestinal. Este proceso inflamatorio se desarrolla como consecuencia de la activación persistente del sistema inmunitario innato frente a un exceso sostenido de energía y nutrientes (Clemente-Suárez et al., 2023).

Uno de los principales tejidos afectados por este patrón dietético es el tejido adiposo, el cual actúa no solo como un órgano de almacenamiento energético, sino también como un órgano endocrino e inmunológicamente activo. En condiciones de exceso energético prolongado, los adipocitos experimentan hipertrofia e hiperplasia; sin embargo, cuando su capacidad de expansión se ve superada, se generan condiciones de hipoxia local, estrés celular y muerte adipocitaria. Estos eventos favorecen la infiltración de células inmunes, particularmente macrófagos, que adoptan un fenotipo proinflamatorio (M1) y contribuyen a la amplificación de la respuesta inflamatoria (Artemniak-Wojtowicz et al., 2020).

La infiltración de macrófagos con perfil proinflamatorio en el tejido adiposo favorece un aumento en la producción y liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-1 β (IL-1 β), mediadores clave en la inflamación sistémica. Estas citocinas no solo actúan a nivel local, sino que también alcanzan la circulación sistémica, interfiriendo con la señalización de la insulina, alterando el metabolismo lipídico y promoviendo disfunciones metabólicas en órganos periféricos como el hígado y el músculo esquelético (Velasquez, 2018).

Desde el punto de vista bioquímico, los lípidos dietéticos participan de manera importante en la regulación de la respuesta inflamatoria. Los ácidos grasos pueden clasificarse según su grado de saturación y la longitud de la cadena carbonada, características que influyen en sus propiedades metabólicas y en su efecto sobre la homeostasis inmunometabólica. En esta clasificación se distinguen los ácidos grasos saturados (SFA),

carentes de dobles enlaces, como los ácidos caprílico, láurico, mirístico, palmítico y esteárico, los ácidos grasos monoinsaturados (MUFA), con un solo doble enlace, entre ellos el oleico, palmitoleico, vaccénico y erúcico, y los poliinsaturados (PUFA), con múltiples dobles enlaces, como el linoleico, eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), cada grupo con funciones metabólicas diferenciadas (Berriozabalgoitia et al., 2022).

De acuerdo con la longitud de la cadena carbonada, los ácidos grasos se clasifican en cadena corta (2–6 C), media (8–14 C), larga (15–24 C) y muy larga (>24 C) (Mohammadi & Rudkowska, 2025). Su principal fuente dietética son los triglicéridos, los cuales se almacenan en el tejido adiposo en condiciones de exceso energético. Sin embargo, se ha demostrado que la composición lipídica del tejido adiposo no refleja de manera exacta la ingesta dietética, dado que el organismo sintetiza de forma endógena ciertos ácidos grasos, principalmente SFA y MUFA, mientras que los PUFA deben obtenerse obligatoriamente de la dieta (Berriozabalgoitia et al., 2022; Zhou et al., 2020).

Los fosfolípidos (PL) constituyen la principal fracción lipídica de las membranas celulares y de ciertas lipoproteínas de menor tamaño. Se sintetizan principalmente en el retículo endoplásmico, especialmente en hepatocitos, y suelen presentar un ácido graso saturado o monoinsaturado en sn-1 y un poliinsaturado en sn-2, configuración relevante para sus funciones metabólicas e inflamatorias. Esta composición dual confiere propiedades biofísicas y funcionales específicas a las membranas celulares. Los PL están sujetos a un recambio dinámico de síntesis y degradación, lo que permite ajustar su composición según las necesidades metabólicas. Posteriormente, se integran con proteínas y otros lípidos para formar lipoproteínas, que son exportadas al torrente sanguíneo y participan activamente en el transporte y metabolismo lipídico sistémico (Chang et al., 2022).

El colesterol se presenta en el organismo en dos formas: libre o esterificado con un ácido graso, formando los ésteres de colesterol (CE). En el plasma, aproximadamente dos tercios del colesterol total se encuentran esterificados. La síntesis intracelular de CE es catalizada por la acil-CoA-colesterol aciltransferasa (ACAT), enzima con alta afinidad por

el ácido graso oleico (18:1 n-9). Durante la absorción intestinal, la mayor parte del colesterol es esterificado en los enterocitos mediante la acción de ACAT o colesteryl esterasa, permitiendo su incorporación a quilomicrones y VLDL para su transporte sistémico (Zhou et al., 2020). De manera adicional, la formación extracelular de CE en plasma ocurre mediante la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT), que transfiere un ácido graso desde la fosfatidilcolina (PC) de las HDL hacia el colesterol libre, mecanismo esencial en la maduración de HDL y el transporte reverso de colesterol (Mohammadi & Rudkowska, 2025).

Por ello, el perfil de ácidos grasos presente en fosfolípidos y ésteres de colesterol refleja la interacción entre la ingesta dietética, así como la actividad de procesos metabólicos endógenos, como lipogénesis de novo, desaturación, elongación, retroconversión y oxidación, los cuales pueden influir en el estado metabólico e inflamatorio. En el suero, los ácidos grasos provienen de dos fuentes principales: los ácidos grasos libres (FFA) y las lipoproteínas circulantes, que contienen lípidos complejos como triglicéridos, CE y PL, esenciales para el transporte y metabolismo lipídico (Divya et al., 2023). Se ha demostrado que el exceso de SFA incrementa su liberación al torrente sanguíneo, lo que estimula la expresión de genes inflamatorios en tejido adiposo, reduce la sensibilidad a la insulina y aumenta la acumulación de triglicéridos hepáticos (Huerta-Canseco et al., 2023).

Por otra parte, los ácidos grasos saturados (SFA) alteran la homeostasis inmunometabólica mediante su metabolismo intracelular y su interacción con receptores de reconocimiento específicos. Diversos estudios han señalado que concentraciones elevadas de SFA pueden inducir efectos citotóxicos, promoviendo una mayor generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y favoreciendo la aparición de estrés oxidativo en el retículo endoplásmico (RE). Estas alteraciones son detectadas por macrófagos a través de vías de señalización dependientes de sensores de daño, lo que desencadena la activación de respuestas inflamatorias (Charles-Messance et al., 2020).

Entre los mecanismos descritos, se ha identificado que los SFA activan la vía de señalización del receptor tipo Toll 4 (TLR4) en adipocitos y macrófagos, lo que induce

una potente respuesta inflamatoria caracterizada por la liberación de mediadores proinflamatorios como proteína C reactiva (PCR), IL-1 β , IL-6 y TNF- α (**Figura 4**) (Clemente-Suárez et al., 2023; Zhou et al., 2020).

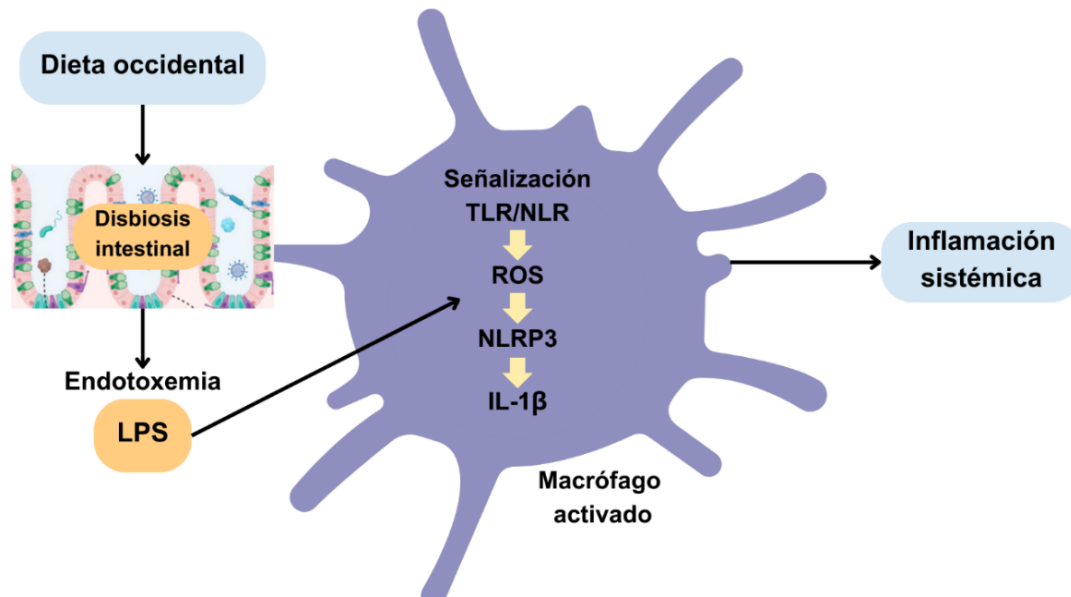


Figura 4. Influencia de la dieta occidental sobre el desarrollo de inflamación sistémica. LPS: Lipopolisacáridos; ROS: Especies reactivas de oxígeno; IL-1 β : Interleucina-1 β . Adaptada de (Charles-Messance et al., 2020).

Asimismo, las células inmunes innatas, en especial monocitos y macrófagos, participan activamente en la activación y persistencia de la inflamación sistémica crónica. Estas células expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) capaces de detectar señales de peligro metabólico, infeccioso o tisular, desencadenando respuestas inmunes adaptativas (Serna-Rodríguez et al., 2022).

Se reconocen diversas familias de PRRs, entre ellas los receptores tipo Toll (TLR), que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), y los receptores tipo NOD (NLR), que detectan patrones asociados a daño (DAMPs), señales de estrés metabólico y metabolitos derivados de la dieta (Harberts et al., 2022). En conjunto, estas

vías de reconocimiento coordinen la respuesta inflamatoria e inmunometabólica, contribuyendo a la activación del inflamasoma, complejo multiproteico clave en la maduración y liberación de citocinas proinflamatorias (Kelley et al., 2019). El inflamasoma NLRP3 constituye un elemento esencial en la defensa inmunitaria del huésped frente a infecciones bacterianas; no obstante, su activación desregulada se ha vinculado con la patogénesis de múltiples enfermedades inflamatorias y metabólicas crónicas (Kelley et al., 2019; Seufert & Napier, 2023).

En este contexto, la interleucina-1 β (IL-1 β) se reconoce como uno de los mediadores centrales de la inflamación sistémica, cuya producción depende de la activación del inflamasoma NLRP3. Este proceso está finamente regulado por la detección de señales de peligro metabólico y dietario, que desencadenan cascadas de señalización intracelular culminando en la liberación de citocinas proinflamatorias (Kirwan et al., 2017).

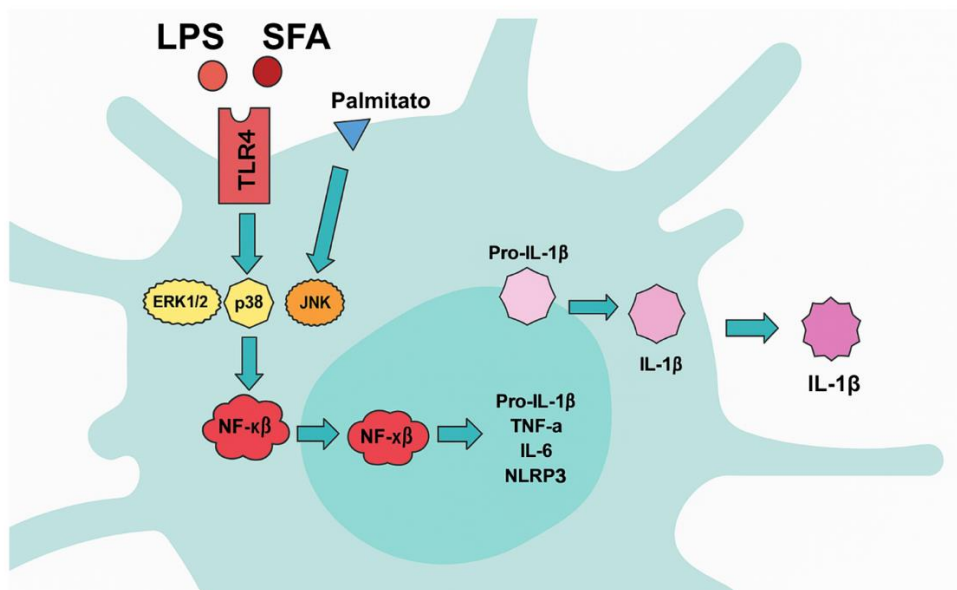


Figura 5. Papel de los ácidos grasos saturados (SFA) en la activación del inflamasoma NLRP3 y su implicación en la secreción de IL-1 β asociada a inflamación metabólica. LPS: Lipopolisacáridos; SFA: Ácidos grasos saturados; NF- κ B: Factor nuclear kappa de las células B activadas. Adaptada de (Charles-Messance et al., 2020).

En este sentido, estudios recientes demuestran que los ácidos grasos saturados palmitato, laurato y estearato pueden activar la vía del inflamasoma NLRP3 y promover la secreción de IL-1 β en células dendríticas, macrófagos y adipocitos (Calder, 2020). En particular, el palmitato induce estas respuestas mediante la activación coordinada de la vía TLR4 y del eje AMPK-ROS, favoreciendo la producción de mediadores proinflamatorios (**Figura 5**) (Zhou et al., 2020).

Asimismo, se ha demostrado que los SFA (láurico, palmítico y esteárico), a diferencia de los ácidos grasos insaturados (MUFA y PUFA), inducen la activación del factor NF- κ B y la expresión de COX-2, junto con otros genes inflamatorios en macrófagos. Estos efectos se inhiben en células con señalización TLR4 suprimida o dominante negativa, confirmando la dependencia de esta vía en la respuesta inflamatoria inducida por SFA (Neto et al., 2023).

Pfalzgraff y colaboradores (2019) demostraron en un modelo murino que niveles elevados de lipopolisacáridos (LPS) circulantes facilitan su interacción con los receptores tipo Toll (TLR), lo que desencadena la activación del inflamasoma NLRP3 y la consecuente liberación de citocinas proinflamatorias, estableciendo un vínculo directo entre endotoxemia metabólica e inflamación sistémica (Pfalzgraff et al., 2019).

En este contexto, la vía de señalización mediada por TLR4 se reconoce como un componente central en el desarrollo de la inflamación sistémica, dado que los SFA pueden potenciar su activación en tejido adiposo, hepático y en macrófagos, favoreciendo la activación del inflamasoma NLRP3. Además, se ha observado que, bajo condiciones de hiperglucemia, la interacción sinérgica entre TLR4 y los SFA exagera la transcripción de genes proinflamatorios, mediada por la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la activación del factor NF- κ B (Charles-Messance et al., 2020). De igual manera, Lancaster et al. (2018) demostraron que la reprogramación metabólica de macrófagos inducida por LPS actúa en sinergia con la activación de la proteína quinasa c-Jun N-terminal (JNK) promovida por los SFA, lo que potencia la secreción de citocinas inflamatorias y refuerza el estado proinflamatorio sistémico (Lancaster et al., 2018).

Por su parte, Tanaka et al. (2020) concluyeron que una dieta rica en grasas saturadas incrementa la formación de quilomicrones a nivel intestinal, los cuales, al pasar al torrente sanguíneo, liberan ácidos grasos libres (FFA) que son captados por el hígado. Una vez en el hepatocito, estos FFA son destinados a la β -oxidación mitocondrial o a su esterificación, contribuyendo al acúmulo lipídico hepático y a la alteración del metabolismo energético (Tanaka et al., 2020).

2.2 Papel del eje intestino-cerebro en la neuroinflamación

En los últimos años, diversos estudios han fortalecido la evidencia que relaciona cambios en la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal con la aparición de múltiples alteraciones fisiopatológicas en el organismo. Paralelamente, el avance en el conocimiento del sistema nervioso entérico (SNE) ha permitido ampliar la comprensión de los mecanismos de comunicación bidireccional que conectan al tracto gastrointestinal con el sistema nervioso central (SNC), proceso conocido como eje intestino–cerebro (Chmielarz et al., 2024).

El SNE está conformado por una extensa red neuronal distribuida a lo largo de la mucosa y submucosa intestinal, cuya actividad regula funciones esenciales como la motilidad gastrointestinal, la secreción y la percepción sensorial, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis digestiva (Carloni & Rescigno, 2023). En este contexto, el eje intestino–cerebro puede describirse como un sistema de señalización complejo e integrado, en el que convergen rutas neuronales, endocrinas, inmunológicas y metabólicas que permiten la interacción continua entre el SNC y el intestino (Jena et al., 2018; Tang et al., 2020).

Dentro de este sistema, el nervio vago desempeña un papel central como principal vía aferente y eferente del sistema nervioso parasimpático, facilitando la transmisión bidireccional de señales entre la microbiota intestinal y el cerebro. A través de esta vía, el intestino puede influir en procesos neurobiológicos centrales, mientras que el SNC modula funciones intestinales en respuesta a estímulos fisiológicos o patológicos (Abdel-Haq et al., 2019; Chmielarz et al., 2024; Silva et al., 2020).

La neuroinflamación se define como un proceso patológico caracterizado por la activación y alteración funcional de células gliales, particularmente microglía y astrocitos, lo que conduce a un desequilibrio en la homeostasis del SNC y a la instauración de respuestas inflamatorias locales (Candelario-Jalil et al., 2022). En este sentido, múltiples investigaciones han demostrado que la microbiota intestinal ejerce una influencia moduladora sobre los sistemas nervioso, inmunológico y endocrino, desempeñando un papel relevante en la fisiopatología de diversas enfermedades neurodegenerativas (Dash et al., 2022; Martínez Leo & Segura Campos, 2020; Tang et al., 2020).

La disbiosis intestinal, entendida como una alteración en la diversidad y función de la microbiota, se asocia con una menor producción de SCFA y con un aumento de la permeabilidad intestinal, condiciones que comprometen la integridad de la barrera epitelial (Martin-Gallausiaux et al., 2021; J. Wang et al., 2023). Este incremento en la permeabilidad facilita el paso de metabolitos bacterianos y endotoxinas, como los lipopolisacáridos (LPS), desde la luz intestinal hacia la circulación sistémica, desencadenando un estado de endotoxemia e inflamación de bajo grado (Rutsch et al., 2020; Silva et al., 2020).

La exposición sistémica a LPS afecta de manera directa a la BHE, la cual resulta particularmente susceptible a estos estímulos inflamatorios. El deterioro de su integridad estructural favorece el ingreso de mediadores proinflamatorios al SNC, promoviendo la activación microglial y la amplificación de la respuesta inflamatoria cerebral (Carloni & Rescigno, 2023). Como consecuencia, se incrementa la expresión y liberación de citocinas proinflamatorias, tales como TNF- α , IL-1 β e IL-6, especialmente en regiones cerebrales vulnerables como el hipocampo, lo que contribuye a la disfunción neuronal y al deterioro cognitivo (Kadry et al., 2020; Tang et al., 2020).

De manera concordante, se ha descrito que la neuroinflamación inducida por LPS se sustenta principalmente en la liberación sistémica de citocinas proinflamatorias, incluyendo TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IFN- γ , las cuales interactúan con receptores específicos en el SNC y en las células microgliales, perpetuando el estado inflamatorio (Neto et al., 2023; Vizueté et al., 2022). Tanto estas citocinas como los LPS circulantes activan los

TLR expresados en células gliales, promoviendo la polarización de la microglía hacia un fenotipo proinflamatorio M1 (**Figura 6**) (Carloni & Rescigno, 2023).

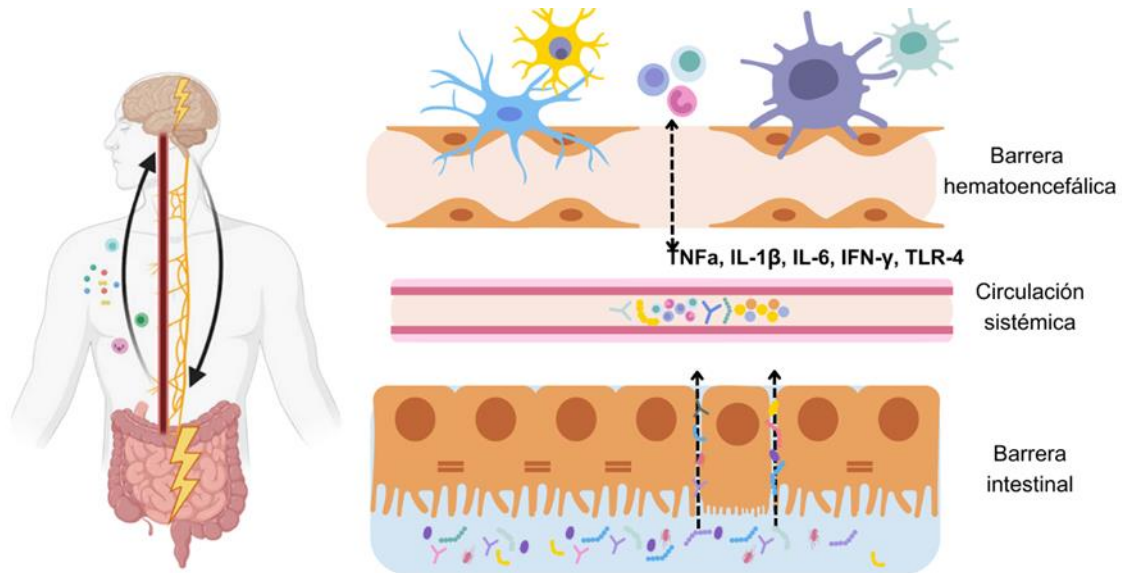


Figura 6. Conexión bidireccional intestino-cerebro. TNF-a: Factor de necrosis tumoral alfa; IL-6: Interleucina-6; IL-1β: Interleucina-1β; IFN-γ: Interferón gamma; TLR-4: Receptor tipo Toll-4. Adaptada de (Clemente-Suárez et al., 2023; Shi et al., 2021).

En conjunto, la disbiosis intestinal, caracterizada por un incremento de bacterias productoras de LPS y una disminución de microorganismos generadores de SCFA, se ha relacionado con el deterioro de la integridad de la barrera intestinal y con la activación de procesos inflamatorios sistémicos. A través del eje intestino-cerebro, estas alteraciones favorecen el desarrollo de neuroinflamación, disfunción sináptica y deterioro cognitivo progresivo, estableciendo un vínculo fisiopatológico relevante entre la microbiota intestinal y las enfermedades neurodegenerativas (Ferreira et al., 2018; Shi et al., 2021).

2.2.1 Efecto de la dieta occidental sobre la neuroinflamación

Diversos estudios han señalado que el consumo prolongado de dietas de tipo occidental se relaciona con la aparición de procesos neuroinflamatorios, especialmente en regiones cerebrales involucradas en la regulación metabólica. En este sentido, Kadry et al. (2020) demostraron que la ingesta elevada de SFA, característica de este patrón dietético, induce neuroinflamación localizada en el hipotálamo. Este efecto se atribuye, en gran medida, a la capacidad de los SFA para comprometer la integridad de la BHE, cuya función fisiológica consiste en regular de manera selectiva el intercambio de nutrientes y señales periféricas hacia el sistema nervioso central (Kadry et al., 2020).

La alteración de la BHE puede aumentar su permeabilidad, facilitando la entrada de mediadores proinflamatorios como LPS y de células inmunes periféricas al parénquima cerebral, fenómeno vinculado con procesos de neuroinflamación asociados al eje intestino-cerebro. Este fenómeno contribuye a la infiltración celular y a la amplificación de la respuesta inflamatoria dentro del SNC, exacerbando el daño neuroinflamatorio (Vizueté et al., 2022).

De manera concordante, múltiples estudios han señalado que la inflamación sistémica promovida por la dieta occidental puede repercutir negativamente en la función cerebral a través de la activación de la microglía. Esta activación se acompaña de un incremento en la producción de citocinas proinflamatorias, entre ellas TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IFN- γ , así como de la liberación de mediadores secundarios que facilitan la migración de células inmunes periféricas hacia el tejido cerebral (Chmielarz et al., 2024; Serna-Rodríguez et al., 2022; M. Wang et al., 2023).

En contraste, los SCFA, metabolitos derivados de la fermentación microbiana, han demostrado poseer propiedades neuroprotectoras. Estos compuestos participan en la modulación de receptores neuronales y neurotransmisores, ejerciendo un efecto inhibitorio sobre la respuesta neuroinflamatoria y contribuyendo al mantenimiento de la integridad estructural y funcional de la BHE (Guo et al., 2021). En consecuencia, una disminución en la producción de SCFA, como ocurre en contextos de disbiosis intestinal, puede constituir un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos neurodegenerativos;

mientras que su adecuada disponibilidad en condiciones de homeostasis intestinal favorece la protección frente a procesos inflamatorios a nivel cerebral (Jena et al., 2018; Sun et al., 2021).

Adicionalmente, se ha descrito que los SFA actúan como potentes moduladores de la señalización inflamatoria. Maldonado-Ruiz et al. (2017) reportaron que estos lípidos pueden interactuar con los receptores tipo Toll 1 y 4 (TLR1/TLR4), promoviendo la activación del factor de transcripción NF- κ B, lo que conduce a un aumento en la expresión de genes proinflamatorios (Maldonado-Ruiz et al., 2017). Este estado inflamatorio inducido por SFA no se limita al ámbito periférico, sino que puede extenderse al SNC, favoreciendo el establecimiento de neuroinflamación y disfunción neuronal (Candelario-Jalil et al., 2022).

Las células gliales, particularmente la microglía, presentan una notable plasticidad funcional, modulando su fenotipo y perfil secretor en función del estímulo recibido. El fenotipo M1 se asocia con una respuesta proinflamatoria, caracterizada por la liberación de citocinas como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-12, mientras que el fenotipo M2 desempeña funciones antiinflamatorias y de reparación tisular, destacando la secreción de IL-10 y TGF- β , entre otros mediadores (Bowyer et al., 2020; Giovannoni & Quintana, 2020).

En este contexto, las células gliales no solo cumplen funciones estructurales y de soporte metabólico para las neuronas, sino que también actúan como sensores altamente sensibles a señales periféricas. La presencia aumentada de SFA en el hipotálamo, consecuencia del deterioro de la BHE, estimula la activación microglial y la liberación de citocinas proinflamatorias (Abdel-Haq et al., 2019; L. Liu et al., 2020). La exposición prolongada a este entorno inflamatorio puede comprometer la integridad de la red neuronal, promoviendo neuroinflamación crónica, alteraciones sinápticas y, en etapas avanzadas, apoptosis neuronal (Mendes et al., 2021).

2.3 Uso de prebióticos y su efecto antiinflamatorio en cerebro a través de la modulación de la microbiota intestinal

La composición y actividad metabólica de la microbiota intestinal se encuentran fuertemente influenciadas por la dieta, particularmente por la ingesta de compuestos

capaces de modular selectivamente el crecimiento microbiano. En este contexto, los probióticos han sido objeto de numerosas investigaciones debido a su capacidad de resistir las condiciones del tracto gastrointestinal y ejercer efectos metabólicos benéficos una vez que alcanzan el colon. De manera complementaria, los prebióticos, principalmente derivados de la fibra dietética, desempeñan un papel clave al estimular de forma selectiva la proliferación y actividad de bacterias intestinales beneficiosas (Makki et al., 2018).

El término prebióticos hace referencia a componentes alimentarios no digeribles que resisten la hidrólisis enzimática en el tracto gastrointestinal superior y llegan intactos al colon, donde son fermentados por la microbiota residente. Este proceso favorece el aumento de la diversidad bacteriana y la producción de metabolitos con efectos fisiológicos positivos, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis intestinal y sistémica (Hijová et al., 2019).

Diversos estudios han documentado que los patrones dietéticos característicos de la dieta occidental, ricos en grasas saturadas y azúcares simples, alteran negativamente la composición de la microbiota intestinal y comprometen la integridad de la barrera intestinal, promoviendo un estado de disbiosis (Jena et al., 2018; Malesza et al., 2021; Zinöcker & Lindseth, 2018). En contraste, la ingesta de carbohidratos fermentables presentes en la fibra dietética se asocia con mejoras significativas en la composición, diversidad y función metabólica de la microbiota, incrementando la abundancia de géneros bacterianos con propiedades benéficas (Cronin et al., 2021; Makki et al., 2018).

La actividad fermentativa de la microbiota intestinal sobre la fibra soluble en el colon favorece la generación de SCFA, principalmente acetato, propionato y butirato. Estos metabolitos desempeñan funciones esenciales en el fortalecimiento de la barrera intestinal, la regulación de la respuesta inmunitaria y la atenuación de procesos inflamatorios tanto a nivel local como sistémico (Beukema et al., 2020; Czarnowski et al., 2024; Matt et al., 2018; Wastyk et al., 2021). Adicionalmente, se ha demostrado que los SCFA participan activamente en la regulación del eje intestino–cerebro, ejerciendo un

papel fundamental en la maduración, activación y homeostasis de la microglía cerebral (Dalile et al., 2019; Martin-Gallausiaux et al., 2021).

De forma específica, estudios experimentales han evidenciado que el aumento en la producción de acetato derivado del consumo de fibra soluble reduce la activación microglial inducida por LPS y disminuye la expresión de citocinas proinflamatorias como IL-1 β en modelos murinos, confirmando un efecto neuroprotector mediado por la microbiota intestinal (Matt et al., 2018).

En la **tabla 2** se exponen estudios experimentales realizados en modelos animales que evaluaron la suplementación con compuestos dietéticos ricos en fibra, destacando sus efectos sobre la composición de la microbiota intestinal y la expresión génica cerebral.

En conjunto, los resultados evidencian una reducción consistente de marcadores proinflamatorios en regiones cerebrales como el hipocampo, así como un incremento en la producción de SCFA, lo que respalda el potencial antiinflamatorio y neuroprotector de la fibra dietética.

Tabla 2. Impacto de la fibra dietética en marcadores antiinflamatorios en modelo animal

Intervención	Modelo	Resultados	Referencia
Dieta alta en fibra (pectina) 4 semanas	Ratones n = 47	Hipocampo: ↓ TNF α , IL-6, INF γ , IL-1 β ↑ SCFA	(Church et al., 2023)
Dieta con almidón resistente 20 semanas	Ratones n = 32	Hipocampo: ↓ TNF α , IL-6, IL-1 β ↑ SCFA ↓ <i>Akkermansia</i> ↑ <i>Bacteroidetes</i>	(Kadyan et al., 2023)
Dieta con β - glucano 15 semanas	Ratones macho n = 45	Hipocampo: ↓ TNF α , IL-6, IL-1 β ↓ LPS	(Shi et al., 2021)

Dieta alta en fibra soluble 4 semanas	Ratones macho n = 32	↑ <i>Bacteroidetes</i>	(Matt et al., 2018)
		Hipocampo: ↓ TNF α , IL-6, IL-1 β ↑ SCFA ↓ LBP	

TNF-a: Factor de necrosis tumoral alfa; IL-6: Interleucina-6; IL-1 β : Interleucina-1 β ; SCFA: Ácidos grasos de cadena corta; LPS: Lipopolisacáridos; LBP: Proteína de unión a lipopolisacáridos.

En este contexto, la pitahaya (*Hylocereus spp.*), conocida comúnmente como fruta del dragón, es una especie exótica de la familia *Cactaceae*, originaria de bosques tropicales de México y de regiones de América Central y del Sur (Saenjum et al., 2021). Entre las variedades cultivadas comercialmente más representativas del género *Hylocereus*, que agrupa cerca de 16 especies, destacan tres: *H. undatus* (cáscara rosada y pulpa blanca), *H. polyrhizus* (cáscara y pulpa rojas) y *H. megalanthus* (cáscara amarilla y pulpa blanca) (**Figura 7**) (Joshi & Prabhakar, 2020; Verona-Ruiz et al., 2020).



Figura 7. Fruto *Hylocereus undatus*

Actualmente, el creciente interés científico y comercial por la pitahaya se debe a sus propiedades fisicoquímicas y nutricionales, por lo que es reconocida como un alimento funcional con alto contenido de compuestos bioactivos, además de poseer características organolépticas distintivas y valor agregado (Verona-Ruiz et al., 2020). La pulpa de la pitahaya representa aproximadamente 60–80% de su peso total, mientras que la cáscara constituye entre 25–30%, considerándose un subproducto con alto potencial nutracéutico por su elevado contenido de fibra dietética total y pectina (Hernawati et al., 2018; Joshi & Prabhakar, 2020; Mello et al., 2014).

El contenido total de fibra dietética en la cáscara de *H. undatus* alcanza aproximadamente 69.3%, distribuida en fibra insoluble (54.48%) y fibra soluble (14.82%) (Mello et al., 2014). En consecuencia, se ha propuesto que la cáscara de pitahaya representa una fuente óptima de fibra dietética, particularmente de pectina, con potencial funcional y biológico (Hernawati et al., 2018; Verona-Ruiz et al., 2020).

Tabla 3. Composición nutrimental de la cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) (Mello et al., 2014)

Componente	Contenido (%) en 100 g
Proteínas	0.65%
Lípidos	0.02%
Fibra total	69.30%
Fibra soluble	14.82%
Fibra insoluble	54.48%

La cáscara del fruto *H. undatus* ha sido identificada como una fuente particularmente rica en pectina, un polisacárido reconocido por su elevada capacidad prebiótica (Coelho et al., 2024). La pectina modula de manera favorable la microbiota intestinal al promover la diversidad bacteriana, estimular el crecimiento de microorganismos benéficos y limitar la adhesión de patógenos al epitelio intestinal. A través de estos mecanismos, contribuye indirectamente a la reducción de procesos inflamatorios sistémicos y neuroinflamatorios, reforzando su potencial como compuesto funcional con efectos benéficos sobre el eje intestino–cerebro (Beukema et al., 2020; Chumroenvidhayakul et al., 2023; Church et al., 2023; Matt et al., 2018).

3. JUSTIFICACIÓN

A través de los últimos años, la globalización ha originado un aumento considerable sobre el acceso y disponibilidad de alimentos ultra procesados, generando como consecuencia la adopción de un patrón dietético de tipo occidental (Clemente-Suárez et al., 2023). Esto indica que, la sobrealimentación de la población podría influir en el desarrollo de un estado de inflamación metabólica y, por ende, la activación de vías proinflamatorias en tejidos periféricos sensibles (Torres Guerrero et al., 2023).

En México, datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) correspondientes al periodo 2020–2022 indican que el consumo de alimentos ultraprocesados en adultos mayores de 20 años alcanzó aproximadamente el 17.7% a nivel nacional. De manera paralela, la Secretaría de Salud (2019) informó que la ingesta promedio de fibra dietética en población adulta mexicana oscila entre 16 y 18 g/día, valores por debajo de las recomendaciones actuales (25–30 g/día), situación que podría favorecer alteraciones metabólicas e inflamatorias relevantes.

Lo anterior en conjunto con el consumo excesivo de alimentos ultra procesados ha demostrado un desequilibrio en la microbiota intestinal, comprometiendo la integridad de su barrera, composición y diversidad de microorganismos (Malesza et al., 2021; Zinöcker & Lindseth, 2018). Investigaciones recientes sugieren la relación microbiota intestinal – cerebro para establecer una posible conexión sobre la patogenia de enfermedades neurodegenerativas relacionadas (Candelario-Jalil et al., 2022; Carloni & Rescigno, 2023).

En este sentido, ha crecido el interés en la búsqueda de alimentos y/o compuestos bioactivos que proporcionen efectos específicos para la salud, particularmente aquellos capaces de modular la microbiota intestinal y disminuir procesos inflamatorios en tejidos periféricos, incluido el cerebro. Debido a esto, se ha propuesto como alternativa la cáscara de pitahaya, subproducto que ha demostrado poseer propiedades nutracéuticas relevantes y un alto contenido de fibra soluble. Sin embargo, existe evidencia muy limitada respecto a su posible vinculación con efectos neuroprotectores (Chumroenvidhayakul et al., 2023; Tang et al., 2020).

4. HIPÓTESIS

La suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) disminuye la neuroinflamación en ratas macho alimentadas con dieta de cafetería.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Evaluar el efecto antiinflamatorio de la suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) en ratas Wistar macho alimentadas con dieta de cafetería.

5.2 Objetivos específicos

1. Identificar el efecto de la suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) sobre los niveles séricos de lipopolisacáridos en ratas macho alimentadas con dieta de cafetería.
2. Evaluar el efecto de la suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) sobre la expresión de genes implicados en la neuroinflamación de ratas macho alimentadas con dieta de cafetería.
3. Analizar el efecto de la suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) sobre los niveles séricos de ácidos grasos en ratas macho alimentadas con dieta de cafetería.

6. METODOLOGÍA

6.1 Diseño de estudio

El presente proyecto parte de un macroproyecto titulado “La suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) modula la microbiota intestinal en ratas con obesidad inducida por la dieta” con número de registro 20-FaSPyN-SA-03. Para el cumplimiento de sus objetivos se empleó un diseño experimental aleatorizado utilizando un modelo animal constituido por quince ratas Wistar macho de seis semanas de edad, adquiridas de la empresa Círculo ADN S.A de C.V., la cual realizó previamente las evaluaciones microbiológicas correspondientes.

Los animales fueron sometidos a un periodo de aclimatación de 2 semanas, durante el cual recibieron alimento estándar y agua ad libitum bajo condiciones controladas de temperatura (21°C) y un ciclo luz/oscuridad de 12 horas. Durante esta etapa se evitó la manipulación innecesaria o procedimientos que pudieran generar estrés en los animales. Posterior al periodo de aclimatación, dividieron a las ratas en 3 diferentes grupos conformados por 5 ratas cada uno: un grupo control (CTL) que recibió dieta estándar, un grupo con dieta cafetería (CAF), y un grupo con dieta de cafetería suplementado con 300 mg/kg/día con cáscara de pitahaya (CAF+P) (**Figura 8**).

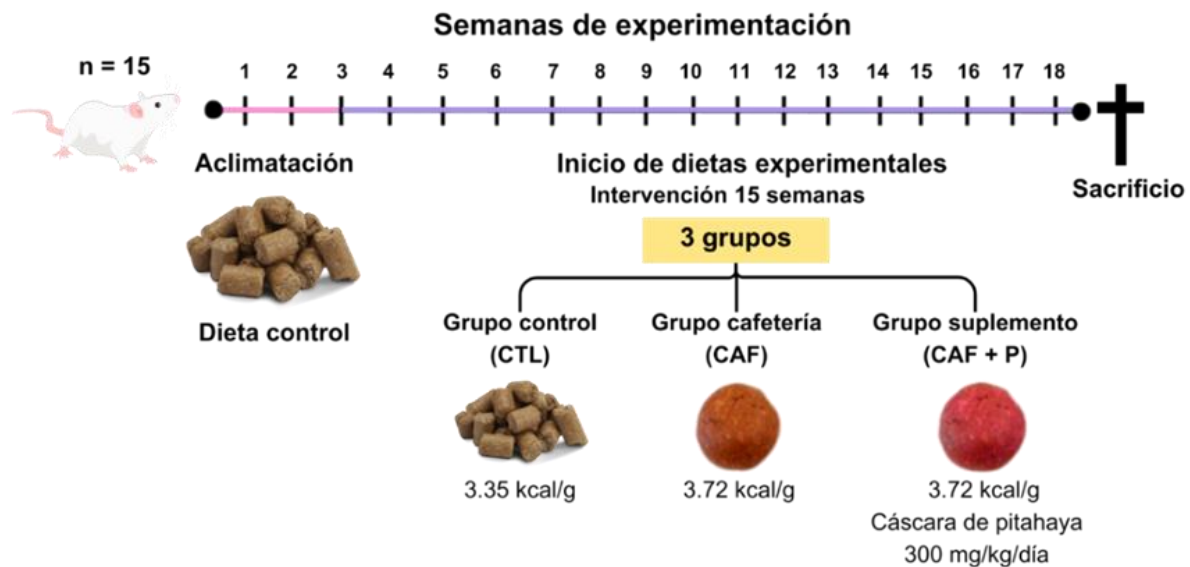


Figura 8. Esquema representativo del diseño experimental del macroproyecto

Llevaron el registro del peso corporal de las ratas de manera semanal durante todo el periodo experimental utilizando una balanza analítica. Estimaron la ingesta dietética tres veces por semana mediante la diferencia entre el peso del alimento proporcionado (50 g/día) y el remanente. Al finalizar la semana 18, los animales se sometieron a un ayuno de 12 horas previo a la recolección de muestras fecales frescas por grupo. Posteriormente, las ratas fueron sacrificadas mediante decapitación con guillotina, se obtuvieron muestras sanguíneas y se realizó la disección con registro de peso de tejidos, incluyendo tejido adiposo, hígado y cerebro. Todas las muestras fueron almacenadas a -80°C hasta su posterior análisis.

6.2 Dietas experimentales

El alimento estándar que se utilizó en el grupo control fue Rodent Lab Chow 5001 de la marca LabDiet, su composición energética fue de 335 kcal (3.35 kcal/g), de los cuales el 57% correspondía a hidratos de carbono, el 30% a proteínas, y el 13% restante a lípidos.

La dieta tipo cafetería se preparó de forma artesanal mediante la mezcla de pienso estándar, papas fritas, tocino, galletas, chocolate líquido y paté en proporciones 1:1:1:1:1:2, respectivamente. Posteriormente, los ingredientes se trituraron en un procesador hasta obtener una preparación homogénea. En comparación con la dieta control, esta dieta presentó mayor densidad energética (3.72 kcal/g), con una distribución aproximada de 39% de hidratos de carbono, 12% de proteína y 49% de lípidos. Para la dieta suplementada, se utilizó como base la dieta cafetería, incorporando cáscara de pitahaya a una dosis de 300 mg/kg/día. Este subproducto fue previamente deshidratado, molido y tamizado. La dosis empleada fue revisada en la literatura científica por los autores del proyecto con el fin de evitar posibles efectos tóxicos en los animales.

6.3 Extracción del tejido cerebral y suero

El día que se llevó a cabo el sacrificio extrajeron el tejido cerebral y registraron su peso en la balanza analítica, para posteriormente almacenarlo a -80°C para su posterior análisis. A su vez, recolectaron la sangre para posteriormente centrifugarla a 4000 rpm y

obtener el suero. Las muestras se alicuotaron y de igual manera fueron almacenadas a -80°C para su posterior utilización.

6.4 Obtención y procesamiento de las muestras

Este proyecto, identificado con el registro 24-FaSPyN-09.TP, se basó parcialmente en datos generados dentro de un macroproyecto previo, seleccionándose variables específicas para su análisis. En la fase experimental se utilizaron muestras de suero almacenadas y tejido cerebral previamente congelado para cumplir los objetivos establecidos.

6.5 Determinación de lipopolisacáridos (LPS)

La concentración sérica de lipopolisacáridos se determinó mediante un ensayo inmunoenzimático tipo ELISA utilizando suero de ratas, siguiendo las especificaciones proporcionadas por el fabricante del kit. Este método se basa en un formato de doble anticuerpo tipo “sandwich”, en el cual el analito, al presentar múltiples epítomos, puede ser reconocido simultáneamente por un anticuerpo de captura y un anticuerpo de detección.

Reactivos:

- Placa 96 pocillos
- Anticuerpo biotilado (1:100)
- Conjugado enzimático (1:100)
- Reactivo color A
- Reactivo color B
- Reactivo color C
- Diluyente estándar
- Diluyente de anticuerpos
- Diluyente enzimático
- Diluyente de muestra
- Agua bidestilada
- Buffer de lavado (1:25)

Material y equipo:

- Lavador de microplaca
- Lector de microplaca
- Micropipetas
- Incubadora 37°C
- Centrífuga
- Refrigeradores (4°C, -20°C, -80°C)
- Balanza analítica
- Agitador de placas
- Tubos de centrifuga (1.5 ml)
- Puntillas desechables

Procedimiento:

Fase 1: Preparación de la prueba

Se prepararon los reactivos, muestras y estándares de referencia tal como están descritos en el protocolo.

1. Se retiró el kit ELISA del refrigerador con 20 minutos de anticipación.
2. Se inició la prueba una vez que haya alcanzado temperatura ambiente.
3. Se diluyó el buffer de lavado concentrado con agua bidestilada (1:25).
4. Posteriormente, se agregó 1 ml de diluyente estándar al estándar liofilizado y se dejó reposando durante 30 minutos.
5. Una vez que se disolvió, se mezcló y etiquetó.
6. Se tomaron 7 tubos/frascos limpios y se etiquetaron con los siguientes valores de concentración para la curva estándar (1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.2, 15.6 ng/mL).
7. Se agregaron 300 μ L de diluyente estándar a cada uno de los tubos y se pipetearon 300 μ L de diluyente estándar reconstituido para proceder a agregarlo al tubo etiquetado de 500 ng/ml.
8. Se agitó y mezcló bien.

9. Se pipetearon 300 μ L de diluyente del tubo de 500 ng/ml, se agregaron al tubo de 250 ng/ml y se mezclaron.
10. Se repitieron los pasos anteriores hasta llegar al tubo estándar de 15.6 ng/ml, y se tomó como control negativo el diluyente estándar en el tubo de 0 ng/ml (**Figura 9**).

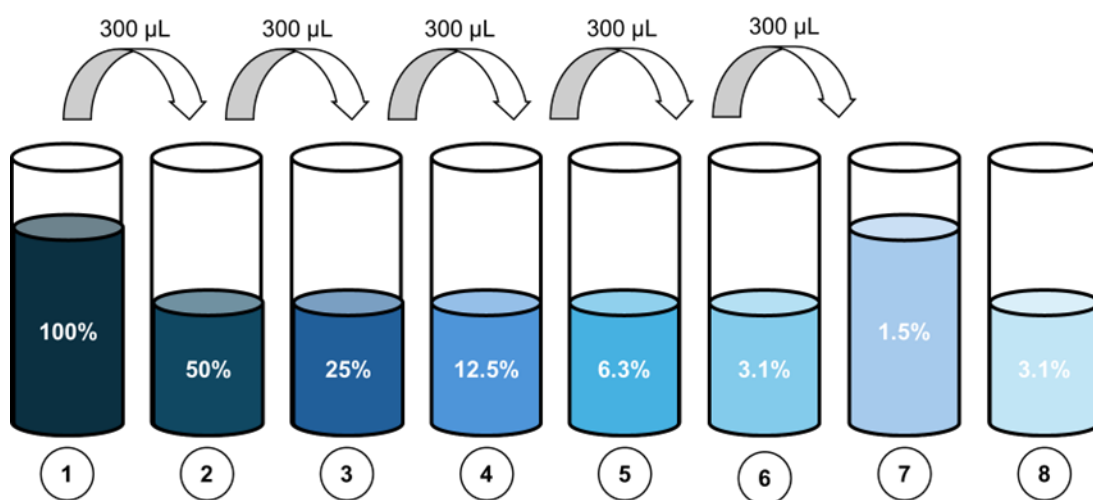


Figura 9. Esquema representativo de la dilución de los reactivos

11. Para la preparación del conjugado enzimático se retiró la cantidad adecuada de solución referente a la cantidad de pocillos. Además, se diluyó con el diluyente enzimático en una proporción de 1:100.
12. Finalmente, para la preparación del reactivo de color se añadió el reactivo de color A y B en una proporción 9:1.

Fase 2:

1. Se agregaron las muestras preparadas y el estándar a sus pocillos correspondientes (100 μ L por cada uno).
2. Se selló correctamente la placa con la tira de cinta adhesiva y se incubó a 37°C durante 90 minutos.
3. Se lavó 2 veces la placa ELISA y se agregó la solución de anticuerpo biotinilado a cada pocillo (100 μ L por cada uno).

4. Posteriormente, se sellaron los pocillos de la reacción y se incubaron a 37°C durante 60 minutos.
5. Se lavó 3 veces la placa ELISA y se agregó la solución de trabajo enzimática.
6. Se selló correctamente y se incubó a 37°C durante 30 minutos.
7. Se lavó 5 veces más la placa ELISA y se agregaron los 100 µL del reactivo de color a cada pocillo incluyendo al blanco.
8. Se volvió a incubar a 37°C durante 30 minutos.
9. Una vez que la coloración mostró los niveles más altos y apareció el gradiente de color, se detuvo la incubación.
10. Se añadieron 100 µL del reactivo color C a cada pocillo individual incluyendo al pocillo blanco.
11. Se mezcló bien.

Fase 3: Lectura

1. Se utilizó un lector de microplacas para medir el rango de detección.
2. Se calculó el contenido de las muestras analizadas mediante absorbancia a 450 nm durante 10 minutos.
3. Finalmente, los resultados se expresaron en una curva de referencia.

6.6 Expresión génica

La expresión génica de *Tnfa*, *Il6*, *Il1β* en tejido cerebral de las ratas se evaluó mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-qPCR).

6.6.1 Aislamiento del ARN

El principio de la extracción del ARN permite la purificación eficiente del ARN total incluido en tejidos debido a su tecnología simplificada que combina las propiedades selectivas de unión, permitiendo el aislamiento total del ARN al combinar la rigurosidad de la lisis con la velocidad y pureza de la membrana de sílice (Dastgheib et al., 2014).

Material y equipo:

- Muestras de tejido cerebral

- Trizol frío
- Cloroformo
- Isopropanol frío
- Etanol (75%)
- Agua DEPC
- Micropipetas
- Puntillas para micropipetas estériles
- Tubos Eppendorf
- Mortero de porcelana (60 ml)
- Instrumentos quirúrgicos
- Centrífuga
- Zonificador
- Vórtex
- Congelador
- Guantes

Procedimiento:

Fase I: Recuperación del hipotálamo

Las muestras de tejido cerebral previamente congeladas se retiraron del congelador y se procedió a la recuperación del hipotálamo utilizando un mortero de porcelana (60 mL) en condiciones frías. La manipulación del tejido se realizó con instrumental quirúrgico estéril (pinzas y bisturí) para asegurar una extracción precisa sin comprometer la integridad de la muestra.

Fase II: Homogenización del tejido

El hipotálamo recuperado se colocó en un tubo Eppendorf con 1 mL de TRizol frío. Posteriormente, el tejido se homogenizó mediante sonicación por zonificación aplicando cinco pulsos de 15 segundos a una amplitud del 30%.

Fase III: Fase de separación

La mezcla previamente homogenizada se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se añadieron 200 μL de cloroformo, se agitó vigorosamente en vórtex durante 15 segundos y se dejó incubar durante 3 minutos a temperatura ambiente. La muestra se centrifugó a 13 500 rpm durante 15 minutos a 4 °C para favorecer la separación de fases.

Fase IV: Precipitación del ARN

La fase acuosa (~400 μL) se transfirió a un tubo Eppendorf nuevo y se añadieron 500 μL de isopropanol frío, mezclándose suavemente. La mezcla se incubó durante la noche a -20 °C para favorecer la precipitación del ARN. Posteriormente se centrifugó nuevamente a 13 500 rpm durante 15 minutos a 4 °C, eliminándose el sobrenadante.

Fase V: Lavado y purificación

El pellet obtenido se lavó en dos ocasiones con 500 μL de etanol al 75%, agitándose vigorosamente entre cada lavado y centrifugando a 13 500 rpm durante 15 minutos a 4 °C. Tras eliminar completamente el etanol residual, la pastilla se dejó secar a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Finalmente, el ARN se resuspendió en 40 μL de agua tratada con DEPC y se almacenó a -80 °C hasta su uso posterior

6.6.2 Análisis cuantitativo del ARN

El ARN total puede cuantificarse en solución acuosa mediante espectrofotometría ultravioleta, ya sea en muestras diluidas o sin diluir, a partir de la medición de la absorbancia. Este análisis permite evaluar tanto la concentración como la calidad del ARN antes de su uso en PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR), por lo que contar con muestras de ARN de alta pureza y concentración adecuada resulta fundamental para garantizar la confiabilidad de los análisis de expresión génica.

La cuantificación de ácidos nucleicos se realiza habitualmente midiendo la absorbancia a 260 nm en comparación con un blanco. Asimismo, la presencia de contaminantes puede evaluarse mediante relaciones de absorbancia, considerando que las proteínas presentan máxima absorción a 280 nm; por ello, el cociente A260/A280 se emplea como

indicador de pureza del ARN. Valores entre 1.8 y 2.0 suelen interpretarse como muestras libres de contaminación proteica significativa.

De manera complementaria, el cociente A260/A230 permite identificar la presencia de contaminantes orgánicos o sales residuales, tales como fenol, etanol o isopropanol, considerándose óptimos valores cercanos a 2.0–2.5 (Green et al., 2018). Con base en estos criterios, la concentración y pureza del ARN aislado se determinaron mediante espectrofotometría utilizando un NanoDrop 8000 (Thermo Scientific), registrando las absorbancias a 260/280 y 260/230 nm.

Material y equipos:

- Muestras de la extracción
- Agua DEPC
- Espectrofotómetro (NanoDrop)
- Micropipetas
- Puntillas para micropipetas estériles
- Papel para limpiar el espectrofotómetro

Procedimiento:

1. Se encendió el equipo y se abrió el programa correspondiente.
2. Se calibró el equipo utilizando como blanco 1 μ L de agua DEPC para posteriormente proceder a dar lectura a las muestras.
3. Previo a la colocación de cada muestra, estas se homogenizaron de manera individual con la pipeta.
4. Se colocó 1 μ L de cada muestra previamente etiquetada una por una sobre el área de lectura; entre cada toma de lectura se limpió el área antes de colocar otra muestra.
5. Se repitió el mismo procedimiento con todas las muestras y al final se registraron los datos correspondientes.

6.6.3 *Retrotranscripción (RT)*

Debido a la menor estabilidad del ARN en comparación con el ADN, este no puede emplearse directamente como molde para PCR, por lo que es necesario realizar previamente una reacción de transcripción reversa. Este procedimiento implica la conversión del ARN en ADN complementario (ADNc) mediante la acción de la enzima transcriptasa inversa, seguida de la amplificación del ADNc por PCR (Bachman J., 2013). La reacción se llevó a cabo conforme al protocolo del kit High-Capacity cDNA Reverse Transcription (Applied Biosystems), el cual utiliza primers de secuencia aleatoria para permitir la síntesis de ADNc a partir del ARN total presente en la muestra.

Reactivos:

- 10x Buffer RT
- 25x Mix dNTP's
- 10x RT Random Primers
- Enzima Reverse Transcriptase
- Agua DEPC

Material y equipo:

- Micropipetas
- Puntillas para micropipetas estériles
- Guantes
- Termociclador

Procedimiento:

1. Se llevó a cabo el cálculo del volumen de las muestras a utilizar según los resultados de la cuantificación del ARN mediante el NanoDrop para cada reacción.

- Una vez realizado el paso anterior con cada una de las muestras, se calculó el máster mix a utilizar:

Tabla 4. Cálculos correspondientes al máster mix utilizado para RT-PCR

Reactivo	1 reacción	Cálculo total
10x Buffer RT	2 μ L	40 μ L
25x dNTPS	0.8 μ L	16 μ L
10x Random Primers	2 μ L	40 μ L
Enzima RT	1 μ L	20 μ L
Agua DEPC	3.2 μ L	64 μ L

RT: Transcriptasa reversa; dNTPS: Desoxirribonucleósidos trifosfato, DEPC: dietilpirocarbonato

- Se añadió el máster mix calculado a un tubo de PCR.
- En nuevos tubos etiquetados correspondientes a cada muestra, se agregaron 9 μ L del mix y 1 μ L de muestra diluida y ajustada a concentraciones de 900 ng/ μ L.
- Se homogenizó 2 veces con la micropipeta.
- Se cerró el tubo y se colocó en el termociclador con la siguiente programación de temperatura y tiempos:
 - Extensión de hexámeros: 25° C durante 5 minutos
 - Síntesis de ADNc: 42° C durante 60 minutos
 - Inactivación de la transcriptasa reversa: 70° C durante 15 minutos
- Una vez terminado el proceso de retrotranscripción (RT), se realizaron diluciones a partir del ADNc, y se mantuvieron a -20° C para su posterior análisis en la PCR en tiempo real (RT-qPCR).

6.6.4 RT-qPCR

Esta técnica permite la detección y cuantificación específica de secuencias de ácidos nucleicos mediante señales fluorescentes (Rodríguez et al., 2021). La expresión génica se determinó por RT-qPCR utilizando el sistema 7500 Software (Applied Biosystems). El

método se basa en la amplificación del ADN y su detección en tiempo real mediante colorantes intercalantes, como SYBR Green.

Reactivos:

- SYBR Green Master Mix
- Muestra (templado)
- Primers
- Agua DEPC

Material y equipo:

- Micropipetas
- Puntillas para micropipetas estériles
- Tubos Eppendorf de 1.5 ml
- Guantes
- Campana de flujo laminar
- 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems)
- Placa de PCR de 96 pocillos
- Sellador óptico para placa de PCR

Procedimiento:

1. Se realizó la dilución de cada uno de los primers para normalizar las concentraciones a 1 μ M.
2. Se realizaron los cálculos necesarios para la preparación de los mix de cada uno de los primers considerando las reacciones totales a utilizar.
3. Dentro de la campana de flujo laminar se etiquetaron cada uno de los tubos Eppendorf correspondientes a los mix de primers a utilizar (GAPDH, TNF- α , IL-6, IL-10).
4. Se prepararon los máster mix de la siguiente manera para cubrir 32 rx's:
 - 160 μ L SYBER Green Máster Mix
 - 64 μ L Primers
 - 64 μ L Agua DEPC

- Se estableció el orden de acomodo de cada uno de los genes y muestras a analizar en las placas de PCR tal como se muestran en la figura 10.

GAPDH	GAPDH PIT A	GAPDH PIT A	GAPDH PIT V	GAPDH PIT V	GAPDH CTR A	GAPDH CTR A	GAPDH CTR N	GAPDH CTR N	GAPDH CAF B	GAPDH CAF B	GAPDH PIT R
GAPDH PIT R	GAPDH CTR R	GAPDH CTR R	GAPDH CAFAA	GAPDH CAFAA	GAPDH CTRAA	GAPDH CTRAA	GAPDH PIT N	GAPDH PIT N	GAPDH PIT B	GAPDH PIT B	GAPDH CAF R
GAPDH CAF R	GAPDH CTR B	GAPDH CTR B	GAPDH CAF A	GAPDH CAF A	GAPDH CAF V	GAPDH CAF V	IL-6	IL-6 PIT A	IL-6 PIT A	IL-6 PIT V	IL-6 PIT V
IL-6 CTR A	IL-6 CTR A	IL-6 CTR N	IL-6 CTR N	IL-6 CAF B	IL-6 CAF B	IL-6 PIT R	IL-6 PIT R	IL-6 CTR R	IL-6 CTR R	IL-6 CAFAA	IL-6 CAFAA
IL-6 CTRAA	IL-6 CTRAA	IL-6 PIT N	IL-6 PIT N	IL-6 PIT B	IL-6 PIT B	IL-6 CAF R	IL-6 CAF R	IL-6 CTR B	IL-6 CTR B	IL-6 CAF A	IL-6 CAF A
IL-6 CAF V	IL-6 CAF V										

TNF- α	TNF- α PIT A	TNF- α PIT A	TNF- α PIT V	TNF- α PIT V	TNF- α CTR A	TNF- α CTR A	TNF- α CTR N	TNF- α CTR N	TNF- α CAF B	TNF- α CAF B	TNF- α PIT R
TNF- α PIT R	TNF- α CTR R	TNF- α CTR R	TNF- α CAFAA	TNF- α CAFAA	TNF- α CTRAA	TNF- α CTRAA	TNF- α PIT N	TNF- α PIT N	TNF- α PIT B	TNF- α PIT B	TNF- α CAF R
TNF- α CAF R	TNF- α CTR B	TNF- α CTR B	TNF- α CAF A	TNF- α CAF A	TNF- α CAF V	TNF- α CAF V	IL-1 β	IL-1 β PIT A	IL-1 β PIT A	IL-1 β PIT V	IL-1 β PIT V
IL-1 β CTR A	IL-1 β CTR A	IL-1 β CTR N	IL-1 β CTR N	IL-1 β CAF B	IL-1 β CAF B	IL-1 β PIT R	IL-1 β PIT R	IL-1 β CTR R	IL-1 β CTR R	IL-1 β CAFAA	IL-1 β CAFAA
IL-1 β CTRAA	IL-1 β CTRAA	IL-1 β PIT N	IL-1 β PIT N	IL-1 β PIT B	IL-1 β PIT B	IL-1 β CAF R	IL-1 β CAF R	IL-1 β CTR B	IL-1 β CTR B	IL-1 β CAF A	IL-1 β CAF A
IL-1 β CAF V	IL-1 β CAF V										

Figura 10. Figura representativa del acomodo de las muestras en las placas PCR

- Con una micropipeta se procedió a cargar 9 μ L del mix correspondiente al acomodo previamente establecido según el gen a analizar y posteriormente se añadió la muestra (1 μ L) por duplicado, dando un volumen total de 10 μ L por pocillo.
- Una vez cargados los 93 pocillos de la placa de PCR se selló la placa con un sellador óptico para evitar su evaporación.
- Se colocó la placa en el 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems).
- Se configuró el protocolo de amplificación en el Software 7500, estableciendo las siguientes condiciones térmicas:

- Desnaturalización inicial: 95°C durante 2 minutos

Después 50 ciclos de:

- Desnaturalización: 95° C durante 15 segundos
 - Hibridación: 60° C durante 1 minuto
10. Una vez iniciado el protocolo de corrida de RT-qPCR, se monitoreó el tiempo y se retiraron las muestras una vez que el tiempo de espera terminó.

6.6.5 *Análisis de resultados de la expresión génica*

El análisis de la expresión génica se realizó utilizando el software 7500 (Applied Biosystems), aplicando el método $\Delta\Delta Ct$ para la cuantificación relativa. Este enfoque permite estimar cambios en la expresión génica a partir del valor Ct, definido como el número de ciclos necesarios para que la señal de fluorescencia del gen de interés supere un umbral establecido, indicando la detección del producto amplificado. Los valores Ct obtenidos para cada gen diana se normalizaron respecto a un gen endógeno (housekeeping gene) y posteriormente se compararon entre las condiciones experimentales (tratamiento y control) utilizando la siguiente ecuación:

ΔCt Comparación relativa dentro de la misma muestra

$$\Delta Ct = Ct (\text{gen diana}) - Ct (\text{gen endógeno})$$

$\Delta\Delta Ct$ Comparación entre grupos experimentales (Control vs tratado)

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct (\text{tratado}) - \Delta Ct (\text{control})$$

Luego, para obtener la expresión relativa e interpretar el incremento de expresión:

$$2^{-\Delta\Delta Ct}$$

Donde:

- Si $2^{-\Delta\Delta Ct} > 1$, el gen está **sobreexpresado** en el grupo tratado.
- Si $2^{-\Delta\Delta Ct} < 1$, el gen está **subexpresado** en el grupo tratado.
- Si $2^{-\Delta\Delta Ct} = 1$, no hay diferencia significativa entre los grupos.

En base a la literatura se determinó que, la expresión relativa se calcularía utilizando este método con GAPDH como housekeeping gen (gen de referencia). La expresión de los genes diana se normalizó utilizando GAPDH como gen endógeno de referencia, y los resultados se expresaron como cambios relativos en la expresión génica en el grupo con intervención respecto a los demás grupos experimentales (Li et al., 2018).

Procedimiento:

1. Se analizaron los valores de umbral de ciclo (Ct) utilizando el Software 7500 de Applied Biosystems.
2. Los datos se normalizaron con el gen de referencia (GAPDH).
3. La cuantificación relativa de la expresión génica se calculó mediante el método $\Delta\Delta C_t$, considerando el grupo control como calibrador.
4. Se evaluó la eficiencia de los primers mediante curvas estándar y se verificó la especificidad de los productos amplificados mediante análisis de curva de disociación.

6.7 Cuantificación de ácidos grasos

Para la cuantificación de ácidos grasos se utilizaron muestras de suero de ratas siguiendo los lineamientos del método de extracción lipídica de Folch descrito por Castillo y colaboradores (Castillo et al., 2020). A partir de 150 μ L de suero, los extractos lipídicos se fraccionaron en cinco clases según su polaridad mediante cartuchos de fase sólida de aminopropilo (500 mg, 3 mL; Bond Elut NH₂). Las fracciones obtenidas correspondieron a ésteres de colesterol (EC), triglicéridos (TG), mono y diglicéridos (MG y DG), ácidos grasos libres (AGL) y fosfolípidos (PL).

Como estándar interno de extracción y cuantificación se utilizó trigliceril undecanoato (200 ppm; Nu-Chek Prep Inc., MA, USA). Para el presente estudio se seleccionaron las fracciones de ésteres de colesterol y fosfolípidos para su caracterización. Dichas fracciones se evaporaron en un concentrador de vacío (Centrivap, Labconco, MO, USA) y posteriormente se resuspendieron en una mezcla tolueno-hexano (1:1, v/v; 0.5 mL).

Los ácidos grasos se sometieron a un proceso de transmetilación conforme a la metodología AOAC 999.06 y posteriormente se aforaron a un volumen final de 500 μ L para su análisis cromatográfico. La identificación de los picos cromatográficos se realizó mediante cromatografía de gases (Agilent 8860, CA, USA) utilizando una mezcla externa estándar de 39 ésteres metílicos de ácidos grasos (FAME; GLC 566, Nu-Chek Prep Inc., MA, USA).

Se empleó una columna capilar de sílice fundida SP-2380 (100 m \times 0.25 mm, espesor 0.2 μ m; Agilent Technologies Inc., CA, USA), con un programa de temperatura del horno entre 140 y 240 $^{\circ}$ C con una tasa de 4 $^{\circ}$ C/min y un tiempo de mantenimiento final de 45 minutos. La identificación de los ácidos grasos se realizó comparando los tiempos de retención con los obtenidos de la mezcla estándar.

La cuantificación se llevó a cabo mediante la integración de las áreas de pico individuales y su interpolación en la curva de calibración construida con nonadecanoato de colesterol como estándar. Los resultados se expresaron en partes por millón (ppm). Posteriormente, las concentraciones absolutas se normalizaron y expresaron como porcentaje relativo respecto al total de ácidos grasos presentes en cada muestra.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó utilizando el software IBM SPSS versión 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Los resultados se expresaron como media \pm desviación estándar de la media (DEM) o como mediana y rango intercuartil (RI), según la distribución de los datos.

La normalidad se evaluó mediante las pruebas de Shapiro-Wilk y Levene. Para comparar diferencias entre grupos se empleó análisis de varianza (ANOVA) de un factor con prueba post hoc de Tukey, o bien la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis cuando los datos no cumplieron los supuestos de normalidad. Se consideró un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$.

8. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

El proyecto titulado “La suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) modula la microbiota intestinal en ratas con obesidad inducida por la dieta” se desarrolló conforme a los lineamientos de bioseguridad y buenas prácticas de laboratorio establecidos por el Comité Institucional de Bioseguridad del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud (CIDICS) y por el Comité de Bioética en Investigación en Ciencias de la Salud (COBICS) de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL).

Asimismo, se atendieron las disposiciones de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 relativas a la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio. Durante la fase experimental, las condiciones de alojamiento y manejo del modelo animal cumplieron con los criterios establecidos por dicha normativa para garantizar el bienestar, la salud y condiciones ambientales adecuadas.

El uso del modelo animal se fundamentó en el principio de las 3Rs (reemplazo, reducción y refinamiento), justificando su empleo científico, minimizando el número de animales utilizados y favoreciendo el aprovechamiento de muestras biológicas (suero y tejidos) para análisis posteriores, evitando experimentación adicional innecesaria. El procedimiento de eutanasia se seleccionó con el propósito de minimizar el dolor, el estrés de los animales y el impacto ambiental asociado.

Adicionalmente, se cumplieron las normas básicas de bioseguridad en laboratorio mediante el uso de equipo de protección personal adecuado (bata, guantes y calzado apropiado). Las áreas de trabajo fueron limpiadas y desinfectadas al inicio y término de cada jornada. Finalmente, el manejo de residuos biológico-infecciosos se realizó conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, referente a la clasificación y disposición de residuos peligrosos biológico-infecciosos.

9. RESULTADOS

Objetivo 1. Identificar el efecto de la suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) sobre los niveles séricos de lipopolisacáridos en ratas macho alimentadas con dieta de cafetería.

En la **figura 11** se muestran las concentraciones séricas de lipopolisacáridos (LPS) de los grupos control (CTL), cafetería (CAF) y cafetería suplementado con cáscara de pitahaya (CAF + P) al finalizar el periodo de intervención dietética.

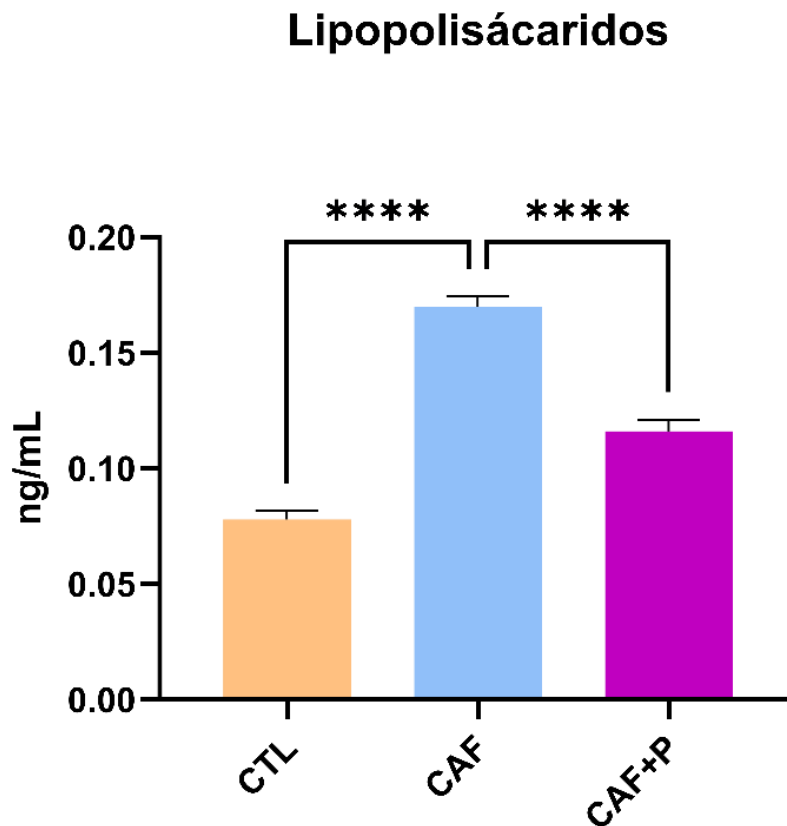


Figura 11. Concentración sérica de lipopolisacáridos en ratas alimentadas con diferentes dietas experimentales. Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar de la media (DEM) ($n=5$). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba ANOVA de un factor y Tukey como prueba post hoc. **** $p<0.001$. CTL: Control; CAF: Cafetería; CAF + P: Cafetería + pitahaya.

En la figura anterior se logra observar que, una vez transcurridas las quince semanas de experimentación, el grupo CAF (0.17 ± 0.01) obtuvo niveles séricos de LPS significativamente mayores que el grupo CTL (0.07 ± 0.01) ($p < 0.001$). Mientras que, el grupo CAF + P (0.11 ± 0.01) demostró niveles significativamente menores respecto al grupo CAF (0.17 ± 0.01) ($p < 0.001$).

Estos resultados indican que la suplementación con cáscara de pitahaya redujo los niveles séricos de LPS inducidos por la dieta de cafetería, sugiriendo un posible efecto modulador sobre la endotoxemia metabólica.

Objetivo 2. Evaluar el efecto de la suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) sobre la expresión de genes implicados en la neuroinflamación de ratas macho alimentadas con dieta de cafetería.

En la **figura 12** se muestra la expresión génica de *Il1 β* en el hipotálamo de ratas alimentadas con los distintos tratamientos dietéticos. El grupo CAF presentó un aumento significativo en los niveles de ARNm de *Il1 β* con respecto al grupo CTL ($p < 0.001$). En contraste, el grupo CAF + P mostró una disminución significativa de la expresión en comparación con el grupo CAF ($p < 0.001$). Por su parte, la **figura 13** evidencia que la suplementación con cáscara de pitahaya suprimió significativamente la expresión del gen *Tnfa* en el grupo CAF + P en relación con el grupo CAF ($p < 0.05$). Finalmente, en la **figura 14** se observa que la expresión de *Il6* fue menor en el grupo CAF respecto al CTL, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). En conjunto, estos resultados sugieren que la suplementación con cáscara de pitahaya redujo significativamente la expresión hipotalámica de las citocinas proinflamatorias *Il1 β* y *Tnfa* de ratas alimentadas con dieta de cafetería, evidenciando un efecto antiinflamatorio.

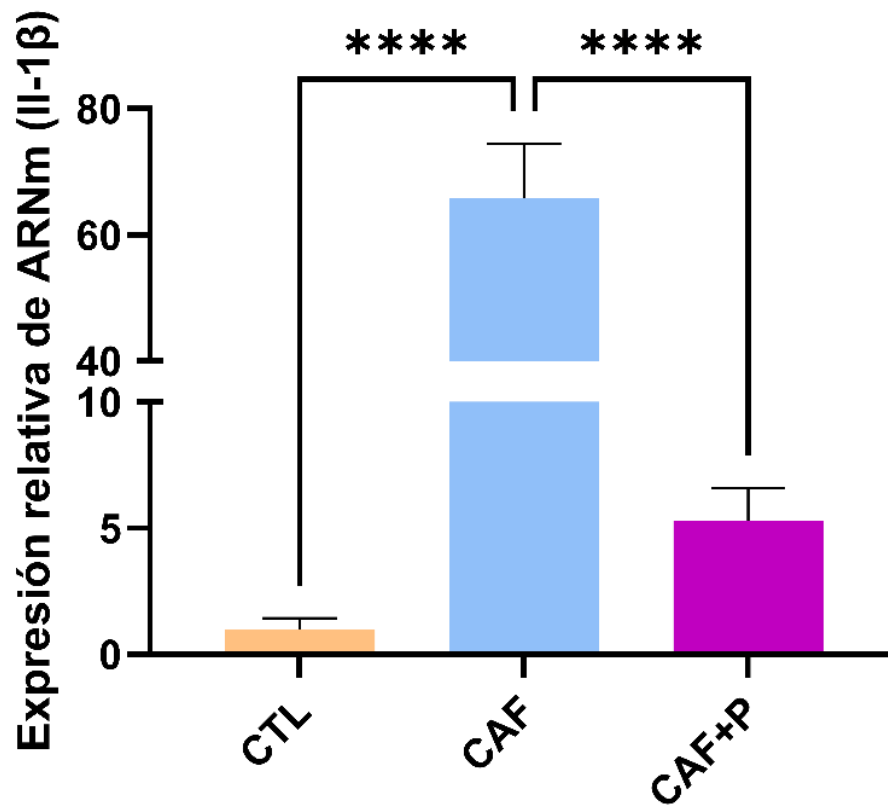


Figura 12. Expresión del gen *Il1β* en hipotálamo. Los resultados se expresan como media \pm error estándar de la media (n=5). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba Kruskal-Wallis. ****p<0.001. CTL: Control; CAF: Cafetería; CAF + P: Cafetería + pitahaya.

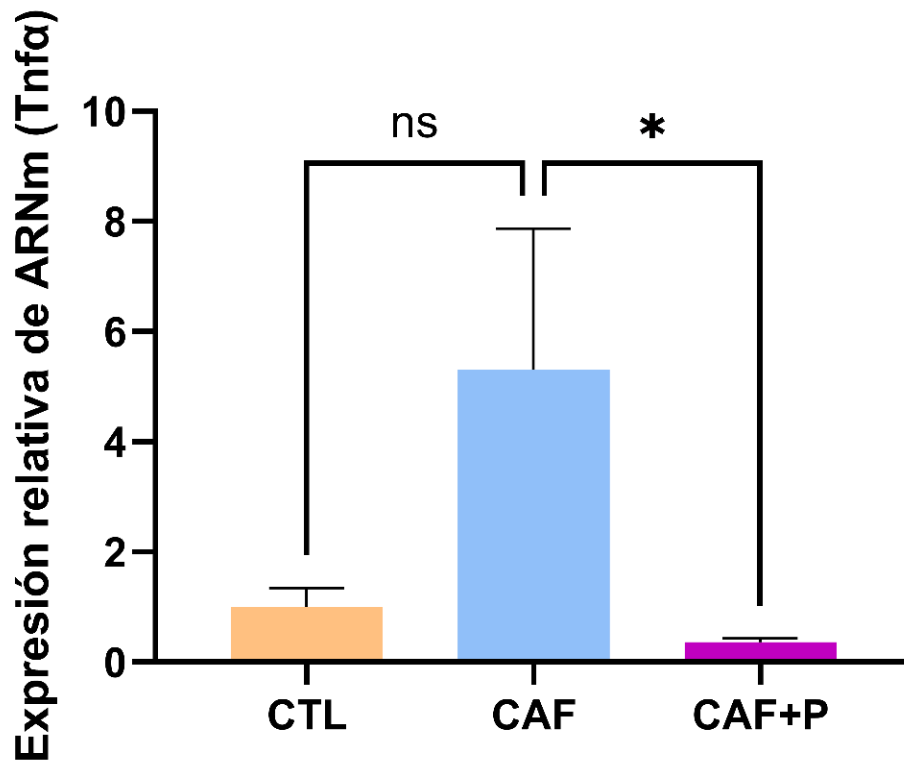


Figura 13. Expresión del gen $Tnf\alpha$ en hipotálamo. Los resultados se expresan como media \pm error estándar de la media (n=5). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba Kruskal-Wallis. * $p < 0.05$ (CAF + P vs CAF). CTL: Control; CAF: Cafetería; CAF + P: Cafetería + pitahaya.

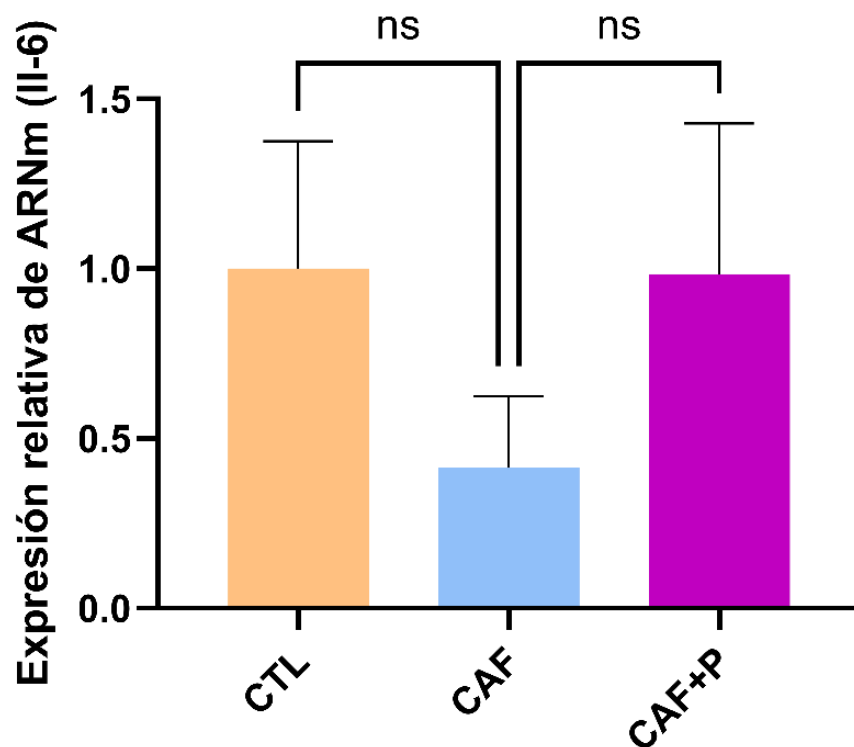


Figura 14. Expresión del gen Il6 en hipotálamo. Los resultados se expresan como media \pm error estándar de la media (n=5). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba Kruskal-Wallis. CTL: Control; CAF: Cafetería; CAF + P: Cafetería + pitahaya.

Objetivo 3. Analizar el efecto de la suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) sobre los niveles séricos de ácidos grasos en ratas macho alimentadas con dieta de cafetería.

En la **tabla 5** se presentan los resultados de la cuantificación de los ácidos grasos séricos correspondientes a la fracción de ésteres de colesterol de ratas macho alimentadas con diferentes tratamientos dietéticos. Se identificaron quince ácidos grasos en total, clasificados según su grado de insaturación en saturados (SFA), monoinsaturados (MUFA) y poliinsaturados (PUFA).

Respecto a los SFA, se identificaron cinco ácidos grasos saturados, los cuales se clasifican según la longitud de su cadena. El ácido caprílico (C8:0) y el ácido cáprico (C10:0) pertenecen al grupo de ácidos grasos de cadena media (MCFA), mientras que el ácido mirístico (C14:0), el ácido palmítico (C16:0) y el ácido esteárico (C18:0) se consideran ácidos grasos de cadena larga (LCFA).

El grupo CAF + P mostró una reducción significativa en la suma total de ácidos grasos saturados [25.81 (25.62–40.64) %] en comparación con el grupo CAF [46.31 (45.25–62.18) %] ($p < 0.01$). En relación con los MCFA, el ácido caprílico (C8:0) fue significativamente menor en CAF + P ($2.07 \pm 0.43\%$) frente a CAF ($8.88 \pm 1.29\%$) ($p < 0.01$). En contraste, el ácido cáprico (C10:0) mostró valores significativamente menores en CAF ($4.33 \pm 0.99\%$) respecto a CTL ($9.09 \pm 1.91\%$) ($p < 0.001$). Por otro lado, los tres ácidos de cadena larga analizados (C14:0, C16:0 y C18:0) no presentaron diferencias significativas, aunque se observó una ligera disminución en CAF + P respecto a CAF.

En cuanto a los MUFA, se observaron incrementos significativos en el ácido miristoleico (C14:1 n-5) en el grupo CAF + P ($3.37 \pm 0.87\%$) frente a CAF ($1.13 \pm 0.68\%$) ($p < 0.01$). Asimismo, los ácidos palmitoleico (C16:1 n-7) y vaccénico (C18:1 n-7) fueron significativamente menores en el grupo CAF ($0.76 \pm 0.24\%$ y $0.87 \pm 0.11\%$, respectivamente) en comparación con el grupo CTL ($1.25 \pm 0.18\%$ y $1.57 \pm 0.43\%$) ($p < 0.05$ y $p < 0.01$, respectivamente). El total de MUFA fue mayor en CAF + P ($17.96 \pm 1.60\%$) que en CAF ($13.28 \pm 5.04\%$), aunque sin alcanzar significancia estadística.

En relación con los PUFA, el grupo CAF presentó niveles significativamente más altos de ácido linoleico (C18:2 n-6) que el grupo CTL ($16.96 \pm 4.82\%$ vs. $9.65 \pm 4.66\%$; $p < 0.05$). Por otro lado, el grupo CAF + P mostró incrementos significativos en el ácido α -linolénico (C18:3 n-3) [$0.88 (0.73 - 1.90)\%$] en comparación con el grupo CAF [$0.45 (0.19 - 0.51)\%$] ($p < 0.05$), y en el ácido araquidónico (C20:4 n-6) [$39.06 (28.70 - 42.49)\%$] respecto a CAF [$15.73 (14.99 - 17.95)\%$] ($p < 0.01$). Como resultado, la sumatoria total de PUFA fue significativamente mayor en CAF+P [$55.09 (40.41 - 57.97)\%$] frente a CAF [$37.24 (29.78 - 37.39)\%$] ($p < 0.05$).

Finalmente, el análisis por familias mostró un incremento significativo en los n-6 totales en CAF + P [54.21 (37.97 – 56.06) %] respecto a CAF [36.30 (29.28 – 36.73) %] ($p < 0.05$), y una reducción en los n-7 totales del grupo CAF (1.63 ± 0.32) frente a CTL ($2.82 \pm 0.56\%$) ($p < 0.001$). No se encontraron diferencias significativas en los ácidos n-3, n-9 ni en el índice n-6/n-3.

Tabla 5. Perfil de ácidos grasos (%) en suero de la fracción de ésteres de colesterol

Ácidos grasos	CTL	CAF	CAF + P
Ácidos grasos saturados totales (SFA)	52.88 (46.73 – 55.16)	46.31 (45.25 – 62.18)	25.81 (25.62 – 40.64) ⁺
Ácido caprílico C8:0	8.08 (3.66 – 8.96)	8.88 (4.63 – 9.19)	2.07 (1.85 – 2.43) ⁺⁺
Ácido cáprico C10:0	9.09 ± 1.91	4.33 ± 0.99 ^{***}	4.69 ± 1.53
Ácido mirístico C14:0	0.81 ± 0.13	0.62 ± 0.12	0.76 ± 0.25
Ácido palmítico C16:0	13.36 (11.91 – 18.17)	16.20 (13.34 – 24.98)	13.29 (11.87 – 21.67)
Ácido esteárico C18:0	11.38 ± 3.58	15.85 ± 7.49	7.57 ± 4.35
Ácidos grasos monoinsaturados (MUFA)	11.09 ± 0.44	13.28 ± 5.04	17.96 ± 1.60
Ácido miristoleico C14:1 n-5	1.68 ± 1.00	1.13 ± 0.68	3.37 ± 0.87 ⁺⁺
Ácido palmitoleico C16:1 n-7	1.25 ± 0.18	0.76 ± 0.24 ^{**}	0.47 ± 0.03
Ácido oleico C18:1 n-9	6.59 ± 1.49	10.51 ± 4.08	13.14 ± 2.30
Ácido vaccénico C18:1 n-7	1.57 ± 0.43	0.87 ± 0.11 ^{**}	0.97 ± 0.15
Ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)	36.38 (33.59 – 42.13)	37.24 (29.78 – 37.79)	55.09 (40.41 – 57.97) ⁺
Ácido linoleico C18:2 n6	9.65 ± 4.66	16.96 ± 4.82 [*]	12.68 ± 2.10
Ácido α-linolénico (ALA) C18:3 n3	1.13 (0.72 – 1.21)	0.45 (0.19 – 0.51) [*]	0.88 (0.73 – 1.90) ⁺
Ácido araquidónico C20:4 n6	21.27 (19.36 – 26.21)	15.73 (14.99 – 17.95)	39.06 (28.70 – 42.9) ⁺⁺
n-3 totales	1.76 (1.17 – 1.85)	0.91 (0.40 – 1.08)	0.88 (0.73 – 1.90)
n-6 totales	34.52 (32.29 – 40.46)	36.30 (29.38 – 36.73)	54.21 (39.67 – 56.06) ⁺
n-7 totales	2.82 ± 0.56	1.63 ± 0.32 ^{***}	1.44 ± 0.16
n-9 totales	5.77 (5.47 – 8.12)	12.71 (6.28 – 13.65)	12.27 (11.36 – 15.37)
n-6 / n-3 ratio	20.91 (18.42 – 33.45)	40.35 (35.60 – 85.14)	48.06 (29.29 – 66.76)

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar de la media (DEM) o mediana y rango intercuartil (RI) (n=5). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba ANOVA de un factor y Tukey como prueba post hoc o Kruskal – Wallis para comparar entre grupos. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (CTL vs CAF); ⁺p<0.05, ⁺⁺p<0.01, ⁺⁺⁺p<0.001 (CAF + P vs CAF). CTL: Control; CAF: Cafetería; CAF + P: Cafetería + pitahaya.

Por otro lado, de la fracción de fosfolípidos también se determinó el perfil de ácidos grasos séricos (**tabla 6**). Se identificó un ácido graso de cadena media (C8:0) y dos de cadena larga (C16:0 y C18:0). El ácido palmítico (C16:0) y el ácido esteárico (C18:0) mostraron concentraciones significativamente mayores en el grupo CAF + P (32.49 ± 0.78 % y 29.98 ± 2.60 %, respectivamente) en comparación con el grupo CAF (23.71 ± 2.61 % y 22.39 ± 2.58 %) ($p < 0.001$). En contraste, el ácido caprílico (C8:0) fue significativamente menor en CAF + P (1.13 ± 0.44 %) respecto a CAF (4.16 ± 1.67 %) ($p < 0.01$). En consecuencia, la sumatoria total de ácidos grasos saturados (SFA) fue significativamente superior en el grupo CAF + P [63.13 ($61.30 - 66.16$) %] frente a CAF [59.31 ($54.99 - 59.66$) %] ($p < 0.01$).

En cuanto a los MUFA, no se observaron diferencias significativas para el ácido palmitoleico (C16:1 n-7) ni para el ácido oleico (C18:1 n-9). Sin embargo, el ácido vaccénico (C18:1 n-7) fue significativamente menor en el grupo CAF (0.78 ± 0.06 %) en comparación con el grupo CTL (1.84 ± 0.20 %) ($p < 0.001$).

Respecto a los PUFA, el ácido γ -linolénico (C18:3 n-6) y el ácido docosapentaenoico (C22:5 n-3) presentaron concentraciones significativamente menores en el grupo CAF + P (0.36 ± 0.17 % y 0.32 ± 0.15 %, respectivamente) en comparación con el grupo CAF (2.39 ± 0.95 % y 1.47 ± 0.16 %) ($p < 0.01$ y $p < 0.001$, respectivamente). Además, el ácido docosapentaenoico (C22:5 n-3) fue significativamente mayor en el grupo CAF respecto al grupo CTL (1.47 ± 0.16 % vs. 0.78 ± 0.23 %; $p < 0.001$).

Finalmente, al analizar las familias de ácidos grasos, se observó una disminución significativa de los n-3 totales en el grupo CAF + P (3.55 ± 1.42 %) en comparación con CAF (5.90 ± 0.62 %) ($p < 0.01$), así como una reducción en los n-6 totales (18.82 ± 9.98 % vs. 30.73 ± 1.83 %; $p < 0.05$). No se encontraron diferencias significativas en las fracciones n-7, n-9 ni en el índice n-6/n-3.

Tabla 6. Perfil de ácidos grasos (%) en suero de la fracción de fosfolípidos

Ácidos grasos	CTL	CAF	CAF + P
Ácidos grasos saturados totales (SFA)	55.90 (55.30 – 58.27)	59.31 (54.99 – 59.66)	63.13 (61.30 – 66.16)
Ácido caprílico C8:0	2.70 ± 0.87	4.16 ± 1.67	1.13 ± 0.44 **
Ácido palmítico C16:0	25.32 ± 3.45	23.71 ± 2.61	32.49 ± 0.78 ***
Ácido esteárico C18:0	22.53 ± 1.86	22.39 ± 2.58	29.98 ± 2.60 ***
Ácidos grasos monoinsaturados (AGMI)	6.07 ± 1.71	5.74 ± 1.61	14.73 ± 8.81 ⁺
Ácido palmitoleico C16:1 n-7	0.26 (0.24 – 0.70)	0.25 (0.21 – 0.44)	0.22 (0.19 – 0.26)
Ácido oleico C18:1 n-9	2.57 (2.52 – 4.71)	3.36 (3.06 – 5.42)	5.90 (5.56 – 22.12)
Ácido vaccénico C18:1 n-7	1.84 ± 0.20	0.78 ± 0.06 ***	0.56 ± 0.13
Ácidos grasos poliinsaturados (AGPI)	38.72 (34.73 – 39.18)	36.06 (34.93 – 38.36)	28.08 (10.07 – 30.03)
Ácido linoleico C18:2 n6	8.92 ± 1.03	9.11 ± 1.79	6.84 ± 3.08
Ácido γ-linolénico (GLA) C18:3 n6	1.71 ± 0.83	2.39 ± 0.95	0.36 ± 0.17 **
Ácido araquidónico C20:4 n6	18.68 ± 2.19	17.11 ± 2.23	11.47 ± 6.77
Ácido docosapentaenoico C22:5 n3	0.78 ± 0.23	1.47 ± 0.16 ***	0.32 ± 0.15 ***
Ácido docosahexaenoico C22:6 n3	4.46 (3.99 – 7.72)	2.88 (2.54 – 3.19) **	3.15 (1.25 – 3.45)
n-3 totales	5.81 (5.51 – 9.78)	5.90 (5.20 – 6.35)	3.55 (1.42 – 3.88) ⁺
n-6 totales	30.02 ± 3.65	30.73 ± 1.83	18.82 ± 9.98 ⁺
n-7 totales	2.41 (1.95 – 2.53)	1.03 (0.99 – 1.23)	0.85 (0.63 – 0.92)
n-9 totales	2.97 (2.91 – 5.10)	4.01 (3.48 – 6.12)	6.25 (5.96 – 22.32)
n-6 / n-3 ratio	4.62 (3.33 – 5.88)	5.37 (4.91 – 5.74)	1.20 (6.03 – 7.15)

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar de la media (DEM) o mediana y rango intercuartil (RI) (n=5). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba ANOVA de un factor y Tukey como prueba post hoc o Kruskal – Wallis para comparar entre grupos. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (CTL vs CAF); +p<0.05, ++p<0.01, +++p<0.001 (CAF + P vs CAF). CTL: Control; CAF: Cafetería; CAF + P: Cafetería + pitahaya.

10. DISCUSIÓN

En la actualidad, la cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) ha recibido poca atención científica, a pesar de constituir un subproducto con alto valor funcional. Mientras que, la pulpa ha sido ampliamente estudiada por sus propiedades antioxidantes y metabólicas, la evidencia sobre los efectos de la cáscara es todavía limitada. Su interés radica principalmente en su elevado contenido de fibra dietética, particularmente de fracciones solubles como la pectina, cuya acción sobre la microbiota intestinal podría favorecer la producción de SCFA, reducir la translocación de LPS hacia la circulación sistémica y, en consecuencia, atenuar procesos inflamatorios periféricos y neuroinflamatorios (Matar et al., 2024). Estos mecanismos, descritos en relación con otras fuentes de fibra, sugieren que la suplementación con cáscara de pitahaya podría desempeñar un papel relevante en la modulación del eje intestino–cerebro.

El uso de un modelo de dieta tipo cafetería en ratas Wistar resulta particularmente relevante ya que este patrón alimentario reproduce de manera más cercana los efectos de la dieta occidental en humanos. A diferencia de las dietas convencionales, la dieta de cafetería combina grasas saturadas, azúcares simples, carbohidratos refinados y alimentos ultraprocesados, lo que refleja con mayor precisión la complejidad y la palatabilidad de la dieta moderna asociada a la obesidad y al síndrome metabólico (De La Garza et al., 2022). Este tipo de dieta ha demostrado inducir alteraciones en la microbiota intestinal, aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal, endotoxemia metabólica y cambios en el perfil lipídico, factores estrechamente vinculados con el desarrollo de inflamación sistémica y con la activación de procesos inflamatorios en regiones cerebrales críticas (Liang et al., 2023; Malesza et al., 2021).

Asimismo, la elección del hipotálamo como región de análisis se fundamenta en su papel central en la regulación del metabolismo energético, el control del apetito y la homeostasis glucolipídica, además de su alta sensibilidad a señales periféricas como citocinas, hormonas y metabolitos derivados de la microbiota (Kearns, 2024). Esta región cerebral se considera un nodo clave en el eje intestino–cerebro, donde la exposición crónica a LPS y a nutrientes de la dieta occidental, particularmente grasas saturadas,

activa vías proinflamatorias mediadas por receptores como TLR4 y NF- κ B. Dichos procesos inducen la activación de la microglía hipotalámica y la producción de citocinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6, lo que contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina cerebral, disfunción neuronal y alteraciones en el control de la ingesta (O’Riordan et al., 2025). Además, se utilizaron ratas macho para evitar la influencia de las variaciones hormonales cíclicas sobre los marcadores inflamatorios, lo que permite una interpretación más estable de las respuestas metabólicas y neuroinmunológicas observadas.

En este contexto, analizar los efectos de la suplementación con cáscara de pitahaya a nivel hipotalámico resulta relevante, dado que esta región desempeña un papel central en la integración de señales metabólicas periféricas y respuestas inflamatorias a nivel cerebral. Este enfoque permite explorar si la modulación de la microbiota intestinal y la reducción de LPS séricos pueden asociarse con una menor activación de procesos neuroinflamatorios. De acuerdo con la literatura disponible, existen pocos estudios que evalúen específicamente el efecto de la suplementación con cáscara de *Hylocereus undatus* sobre la neuroinflamación inducida por dieta de cafetería, lo que posiciona este trabajo como una aproximación innovadora en el aprovechamiento de subproductos alimentarios con potencial funcional.

10.1 Niveles séricos de LPS

En el presente estudio se observó que las ratas alimentadas con dieta tipo cafetería presentaron concentraciones séricas de LPS significativamente mayores en comparación con el grupo control. Este hallazgo respalda la hipótesis de que patrones dietéticos ricos en grasas, azúcares y alimentos ultraprocesados pueden favorecer alteraciones en la microbiota intestinal y aumentar la permeabilidad de la barrera intestinal (Torres Guerrero et al., 2023; Zhou et al., 2020). Por otro lado, la suplementación con cáscara de pitahaya se asoció con una reducción significativa de los niveles de LPS respecto al grupo con dieta de cafetería, lo que sugiere un posible efecto protector frente a la endotoxemia metabólica inducida por este patrón alimentario.

Estos resultados apoyan el vínculo fisiopatológico entre disbiosis intestinal, aumento de permeabilidad (leaky gut), endotoxemia, inflamación sistémica, y por ende, neuroinflamación. Cuando la barrera intestinal se daña, los LPS presentes en la microbiota pueden translocar al torrente sanguíneo, activando receptores inmunes como TLR4 en células del sistema inmune periférico y en células del sistema nervioso central, lo que estimula la producción de citocinas proinflamatorias (Candelario-Jalil et al., 2022; Carloni & Rescigno, 2023) y contribuye a la activación microglial en el cerebro. En modelos de inflamación inducida por LPS, la estimulación de la vía TLR4/NF- κ B es un mecanismo clave para la amplificación de la señal inflamatoria central (Bowyer et al., 2020; Harvei et al., 2024).

En estudios previos con suplementos de fibra y prebióticos, se ha documentado que su administración puede disminuir marcadores relacionados con endotoxemia. Por ejemplo, en un ensayo clínico reciente con humanos jóvenes con dieta pobre en fibra, un suplemento prebiótico de dosis baja logró reducir significativamente la concentración de proteína de unión a LPS (LBP), un biomarcador indirecto de exposición a LPS, en los sujetos con niveles elevados al inicio (Romo et al., 2025). Asimismo, en estudios animales, la suplementación con fibra ha mostrado reducir el daño a la morfología intestinal, fortaleciendo la función barrera a través del aumento de la expresión de proteínas de unión estrecha y disminución de la translocación de LPS (Sun et al., 2021).

Estos hallazgos refuerzan que la cáscara de pitahaya, por su contenido en fibra dietética soluble (pectina), podría actuar de forma similar a los prebióticos tradicionales, mejorando la integridad intestinal y reduciendo la carga endotóxica sistémica. Sin embargo, un punto importante para considerar es que no todos los lipopolisacáridos (LPS) ejercen el mismo potencial inflamatorio, ya que su estructura química varía según la composición de la microbiota intestinal. Diferentes especies bacterianas, particularmente dentro de los filos *Bacteroidota* y *Proteobacteria*, producen LPS con grados distintos de acilación y fosforilación en el lípido A, lo que modula su capacidad para activar el receptor TLR4 (Mohr et al., 2022; Vatanen et al., 2016; Zamyatina & Heine, 2020). Por ejemplo, los LPS derivados de *Bacteroides dorei* y *Segatella (Prevotella) copri* presentan configuraciones menos hexaaciladas que generan una señal débil o incluso

antagonista sobre TLR4 (De Simone Carone et al., 2025), mientras que los LPS de *Escherichia coli* o *Enterobacter cloacae* son altamente proinflamatorios, debido a su lípido A hexaacilado y bisfosforilado, típico de enterobacterias (Harberts et al., 2022).

Esta heterogeneidad estructural implica que el perfil microbiano inducido por la dieta puede determinar no solo la cantidad total de LPS circulante, sino también su potencial inmunogénico, y por tanto el dominio de la respuesta inflamatoria sistémica y cerebral. En consecuencia, la reducción observada en los niveles séricos de LPS tras la suplementación con cáscara de pitahaya podría reflejar no solo una menor translocación intestinal, sino también una modificación cualitativa en la composición microbianas hacia especies con menor potencial proinflamatorio. En concordancia con los resultados obtenidos, Martínez-Tamez (2021) reportó que la suplementación con cáscara de *Hylocereus undatus* en ratas con obesidad inducida por dieta tipo cafetería incrementó la diversidad de la microbiota intestinal y favoreció la abundancia de taxones benéficos como Lactobacillales y Lactobacillaceae, al tiempo que redujo *Prevotella*, género asociado con mayor producción de LPS. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la cáscara de pitahaya puede ejercer un efecto modulador favorable sobre la microbiota intestinal, contribuyendo potencialmente a la disminución de la endotoxemia metabólica y a una menor activación neuroinflamatoria. La reducción de LPS observada podría relacionarse con la disminución concomitante en la expresión hipotalámica de TNF- α , respaldando la conexión funcional entre la microbiota intestinal y la respuesta inflamatoria central.

10.2 Expresión génica

La dieta tipo cafetería se asoció con un incremento significativo en la expresión de *Il1 β* a nivel hipotalámico en comparación con el grupo control, lo que confirma el potencial de este modelo dietético para inducir un entorno neuroinflamatorio. Este hallazgo es consistente con investigaciones previas que describen que la exposición prolongada a dietas altas en grasas saturadas y azúcares simples activa la microglía hipotalámica mediante la vía TLR4/NF- κ B, promoviendo la liberación local de citocinas y la disfunción neuronal (Guo et al., 2021b; Nguyen & Dodd, 2024; Stathori et al., 2025). Esta respuesta

inflamatoria temprana se considera un evento clave en la alteración del control del apetito, la homeostasis energética y el desarrollo de resistencia a la insulina central (Bhusal et al., 2022; Darwish et al., 2024).

Por otro lado, la suplementación con cáscara de pitahaya redujo de manera significativa la expresión de *Il1β* en el hipotálamo en comparación con el grupo con dieta de cafetería ($p < 0.001$), lo que sugiere un efecto antiinflamatorio relevante mediado por la atenuación de la activación de la microglía y la inhibición de vías proinflamatorias dependientes de NF-κB. Asimismo, el gen *Tnfa* mostró una reducción significativa en el grupo suplementado con cáscara de pitahaya, lo que indica un efecto antiinflamatorio selectivo que podría estar vinculado a la inhibición de la vía NF-κB o a una menor activación microglial (Chumroenvidhayakul et al., 2023; Salam et al., 2022). Por otro lado, la expresión de *Il6* fue menor en el grupo con dieta de cafetería respecto al control, sin diferencias significativas, patrón que ha sido reportado en otros modelos de neuroinflamación moderada, donde la regulación de esta citocina puede variar según la fase y la intensidad del proceso inflamatorio (Nguyen & Dodd, 2024; Stathori et al., 2025).

El efecto antiinflamatorio observado sugiere que los compuestos bioactivos presentes en la cáscara, especialmente la fibra soluble como la pectina, podrían desempeñar un papel en la modulación de la activación microglial y en la reducción de la producción de citocinas proinflamatorias. En modelos experimentales similares, la administración de prebióticos o extractos ricos en fibra ha mostrado disminuir la activación de NF-κB y la expresión de *Tnfa* en el hipotálamo, asociándose con una menor permeabilidad intestinal y reducción de endotoxemia (Caetano-Silva et al., 2023).

Entre los posibles mecanismos implicados se encuentra la producción aumentada de SCFA, como el butirato y el propionato, generados por la fermentación bacteriana de la pectina. Estos metabolitos han demostrado ejercer efectos neuroprotectores y antiinflamatorios al activar la vía AMPK y promover la inhibición de NF-κB, reduciendo la expresión de *Il1β* y *Tnfa* en el sistema nervioso central (Loh et al., 2024; O’Riordan et al., 2022; Silva et al., 2020). Además, los SCFA pueden atravesar la barrera hematoencefálica e inducir una microglía con fenotipo antiinflamatorio (M1→M2),

contribuyendo a la homeostasis inmunológica cerebral (Caetano-Silva et al., 2023; Facchin et al., 2024).

Asimismo, estudios recientes con dietas ricas en fibra o prebióticos confirman que la disminución de LPS séricos, observada también en este estudio, puede contribuir de forma indirecta a reducir la activación microglial y la expresión de *Tnfa* (Nguyen & Dodd, 2024; O’Riordan et al., 2022). De esta forma, los resultados respaldan la hipótesis de que la suplementación con cáscara de pitahaya ejerce un efecto neuroprotector parcial, mediado por la modulación del eje intestino–cerebro y la reducción de señales proinflamatorias asociadas a la dieta de cafetería.

Aunque en el presente estudio no se analizó directamente la concentración tisular de SCFA, en el proyecto previo de Martínez-Tamez (2021) se analizó la composición de la microbiota intestinal debido a la relación que existe entre la modulación microbiana y la reducción de la respuesta inflamatoria central. En su trabajo, la suplementación incrementó la diversidad microbiana intestinal y la abundancia de *Lactobacillales* y *Lactobacillaceae*, al tiempo que disminuyó *Prevotella*, cambios asociados con un menor potencial proinflamatorio bacteriano. Estos hallazgos, junto con la reducción significativa de los niveles séricos de LPS y la menor expresión hipotalámica de *Il1 β* y *Tnfa* observadas en el presente estudio, sugieren una conexión funcional entre la modulación de la microbiota intestinal, la disminución de endotoxemia y la atenuación de la neuroinflamación mediado por el papel del eje intestino-cerebro.

En conjunto, los resultados obtenidos sugieren que la suplementación con cáscara de pitahaya podría ejercer efectos neuroprotectores al integrar mecanismos periféricos, como la disminución de la endotoxemia metabólica, y mecanismos centrales asociados con la modulación de vías inflamatorias en el hipotálamo. Estos hallazgos refuerzan la importancia del eje intestino-cerebro en la fisiopatología relacionada con dietas de tipo occidental.

10.3 Niveles séricos de ácidos grasos

El análisis del perfil de ácidos grasos séricos en las fracciones de ésteres de colesterol y fosfolípidos permitió identificar un total de quince ácidos grasos, agrupados según su

grado de insaturación en saturados (SFA), monoinsaturados (MUFA) y poliinsaturados (PUFA).

10.3.1 Fracción de ésteres de colesterol

En esta fracción, la suplementación con cáscara de pitahaya modificó de manera significativa la composición lipídica sérica. Se observó que los ácidos grasos saturados totales disminuyeron de forma significativa en el grupo CAF + P [25.81 (25.62–40.64) %] respecto al grupo CAF [46.31 (45.25–62.18) %] ($p < 0.01$), lo que sugiere un efecto correctivo sobre la lipotoxicidad inducida por la dieta de cafetería. Este resultado coincide con lo reportado por estudios que describen que un exceso de SFA, en especial el ácido palmítico (C16:0), promueve la activación de la microglía y la expresión de citocinas proinflamatorias a través de la vía TLR4/NF- κ B, contribuyendo a la neuroinflamación y resistencia a la insulina (Gupta et al., 2012; Sanjay et al., 2022).

En contraste, los MUFA mostraron una tendencia favorable, destacando el aumento significativo del ácido miristoleico (C14:1 n-5) en el grupo CAF+P ($3.37 \pm 0.87\%$) frente al CAF ($1.13 \pm 0.68\%$) ($p < 0.01$). Dado que los MUFA, particularmente el ácido oleico y sus homólogos de cadena media, poseen propiedades antiinflamatorias y mejoran la sensibilidad a la insulina mediante la inhibición de TLR4 y la modulación de la expresión génica dependiente de PPAR- α (W. Liu et al., 2024), este cambio podría contribuir a un entorno metabólico menos inflamatorio.

Respecto a los PUFA, el grupo CAF+P presentó incrementos significativos en el ácido α -linolénico (C18:3 n-3) [0.88 (0.73 – 1.90) % vs. 0.45 (0.19 – 0.51) %; $p < 0.05$] y el ácido araquidónico (C20:4 n-6) [39.06 (28.70 – 42.9) % vs. 15.73 (14.99 – 17.95) %; $p < 0.001$], así como una mayor sumatoria total de PUFA [55.09 (40.41 – 57.97) %] frente al CAF [37.24 (29.78 – 37.79) %] ($p < 0.05$). Si bien un aumento en araquidónico podría implicar una mayor disponibilidad para mediadores proinflamatorios, este efecto podría compensarse con el incremento concomitante de ácidos grasos n-3, capaces de generar mediadores especializados proresolutivos (resolvinas, protectinas y maresinas) que contrarrestan la inflamación (Serhan et al., 2015; Serhan & Chiang, 2013). En conjunto, el perfil observado en la fracción de ésteres de colesterol sugiere una redistribución

lipídica hacia un patrón menos saturado y más insaturado, con potencial efecto protector frente a la neuroinflamación.

10.3.2 Fracción de fosfolípidos

En la fracción de fosfolípidos, los principales ácidos grasos identificados fueron C8:0, C16:0 y C18:0. En esta fracción se observó un aumento significativo de los ácidos palmítico y esteárico en el grupo CAF + P (32.49 ± 0.78 % y 29.98 ± 2.60 %, respectivamente) respecto al grupo CAF (23.71 ± 2.61 % y 22.39 ± 2.58 %) ($p < 0.001$), mientras que el ácido caprílico (C8:0) fue significativamente menor en el grupo CAF + P (1.13 ± 0.44 %) frente a CAF (4.16 ± 1.67 %) ($p < 0.01$). Este hallazgo puede reflejar diferencias en la redistribución de ácidos grasos entre compartimentos lipídicos, ya que los fosfolípidos constituyen la base estructural de las membranas celulares, donde el aumento de SFA podría estar compensando la disminución observada en la fracción de ésteres de colesterol. En este sentido, estudios previos han mostrado que la incorporación de SFA en membranas no necesariamente implica disfunción si ocurre junto a un incremento de PUFA que mantiene la fluidez y la función sináptica (Bazinet & Layé, 2014; Dighriri et al., 2022; McNamara et al., 2018).

Respecto a los PUFA, se observó una disminución significativa del γ -linolénico (C18:3 n-6) y del docosapentaenoico (C22:5 n-3) en el grupo CAF + P (0.36 ± 0.17 % y 0.32 ± 0.15 %, respectivamente) frente al grupo CAF (2.39 ± 0.95 % y 1.47 ± 0.16 %) ($p < 0.01$), mientras que la suma total de PUFA no mostró diferencias significativas. Sin embargo, el contenido de ácidos grasos n-3 fue significativamente menor en el grupo suplementado [3.55 ($1.42 - 3.88$) %] respecto al CAF [5.90 ($5.20 - 6.35$) %] ($p < 0.05$), acompañado de una reducción en los n-6 (18.82 ± 9.98 % vs. 30.73 ± 1.83 %; $p < 0.05$), lo que podría reflejar un equilibrio lipídico más estable y menos proinflamatorio al disminuir la disponibilidad de sustratos para la síntesis de eicosanoides derivados del ácido araquidónico (Sanjay et al., 2022; Swanson et al., 2012).

10.3.3 Implicaciones fisiológicas e integración mecanística

El equilibrio entre SFA, MUFA y PUFA es un determinante clave de la homeostasis metabólica y la inflamación cerebral (Dighriri et al., 2022). Los resultados del presente

estudio sugieren que la suplementación con cáscara de pitahaya disminuyó significativamente la proporción total de SFA y aumentó la de PUFA en la fracción de ésteres de colesterol, lo que puede contribuir a una menor activación de vías proinflamatorias. Este patrón, junto con la reducción de LPS séricos y de TNF- α hipotalámico observada, refuerza la hipótesis de que el perfil lipídico sérico participa activamente en la modulación de la neuroinflamación.

Los PUFA n-3, como el α -linolénico y sus derivados, son precursores de mediadores proresolutivos que reducen la activación microglial y promueven la reparación neuronal (Serhan et al., 2015; Serhan & Chiang, 2013). Además, los MUFA pueden inhibir la activación de TLR4 y NF- κ B inducida por SFA, mejorando la sensibilidad a la insulina y reduciendo el estrés oxidativo (W. Liu et al., 2024; Neto et al., 2023). En conjunto, estos mecanismos apuntan a que la cáscara de pitahaya podría ejercer efectos neuroprotectores indirectos mediante la mejora del perfil lipídico y la reducción de señales inflamatorias periféricas que alcanzan el cerebro.

Asimismo, la acción fermentativa de los SCFA derivados de la fibra soluble podría influir indirectamente en la redistribución lipídica, modulando enzimas hepáticas involucradas en la síntesis y oxidación de PUFA, lo que fortalecería el vínculo entre la modulación intestinal y los cambios metabólicos observados a nivel sérico (Caetano-Silva et al., 2023).

10.4 Eje intestino-cerebro

En conjunto, los hallazgos sugieren una interacción funcional entre los efectos periféricos y centrales asociados con la suplementación con cáscara de *Hylocereus undatus* en ratas alimentadas con dieta tipo cafetería. La reducción de los niveles séricos de LPS, la menor expresión hipotalámica de TNF- α y la mejora del perfil lipídico respaldan la hipótesis de que la modulación de la microbiota intestinal y el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal podrían contribuir a la atenuación de la neuroinflamación inducida por dietas ricas en grasas y azúcares. Esta interpretación es coherente con evidencia de que la endotoxemia metabólica y la activación de TLR4

contribuyen a inflamación central en modelos de dieta alta en grasa (Chmielarz et al., 2024; Dalby et al., 2018; Malesza et al., 2021).

En este contexto, la fibra soluble presente en la cáscara de pitahaya, principalmente pectina, podría haber favorecido la producción de SCFA, particularmente butirato y propionato, los cuales ejercen efectos antiinflamatorios sistémicos y centrales al activar la vía AMPK y suprimir NF- κ B (Martin-Gallausiaux et al., 2021; O’Riordan et al., 2022; Silva et al., 2020). Estos metabolitos, además, modulan la función de las células gliales y la integridad de la BHE, fortaleciendo la comunicación intestino–cerebro a través de rutas neuroinmunes y metabólicas (Carloni & Rescigno, 2023; Kearns, 2024). En paralelo, datos preclínicos muestran que la pectina o sus oligosacáridos reducen LPS plasmático y la inflamación asociada a dietas altas en grasa (Church et al., 2023; Kadyan et al., 2023; Matt et al., 2018; Shi et al., 2021). Asimismo, la suplementación con prebióticos clásicos (inulina, FOS/GOS) aumenta los SCFA, mejora parámetros metabólicos y atenúa la neuroinflamación en modelos animales, incluyendo reducción de la reactividad microglial o de la secreción de *TNF- α* por microglía (Caetano-Silva et al., 2023; González-Velázquez et al., 2024).

De forma complementaria, la reducción de los ácidos grasos saturados y el incremento de los poliinsaturados observados en la fracción de ésteres de colesterol refuerzan la idea de que un entorno lipídico más insaturado favorece la resolución de la inflamación y la estabilidad neuronal (McNamara et al., 2018; Sanjay et al., 2022).

De manera global, los hallazgos apoyan un modelo integrador en el que la suplementación con cáscara de pitahaya podría contrarrestar los efectos metabólicos e inflamatorios de la dieta tipo cafetería mediante la reducción de la endotoxemia metabólica, la modulación de citocinas proinflamatorias hipotalámicas y la optimización del equilibrio sérico entre SFA, MUFA y PUFA. Este modelo (representado en la **figura 15**) puede resumirse como:

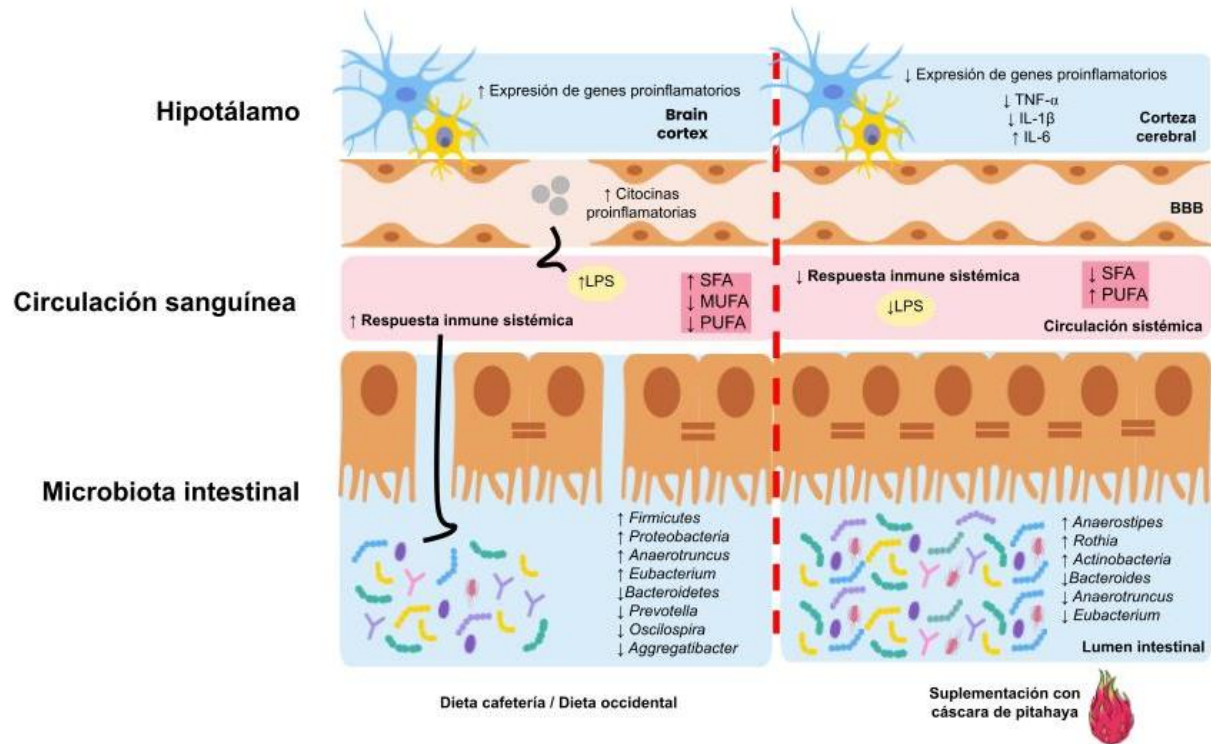


Figura 15. Efecto de la suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) sobre la interacción microbiota intestinal–cerebro en ratas alimentadas con dieta de cafetería. La fibra soluble (pectina) presente en la cáscara de pitahaya modula favorablemente la microbiota intestinal, promoviendo la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) y reduciendo los niveles séricos de lipopolisacáridos (LPS). Esta disminución en la endotoxemia metabólica atenúa la activación de la vía TLR4/NF- κ B en el hipotálamo, lo que conlleva una menor expresión de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β) y una mejora en el perfil lipídico sérico, caracterizado por un incremento en ácidos grasos insaturados. En conjunto, estos efectos contribuyen a una menor respuesta inflamatoria sistémica y neuroinflamación asociada con la dieta tipo occidental. Adaptada de (Caetano-Silva et al., 2023; Guo et al., 2021b; Li et al., 2018; O’Riordan et al., 2025).

Aunque no fueron encontrados estudios previos que evalúen específicamente la cáscara de *H. undatus* sobre la neuroinflamación, los presentes resultados coinciden con los descritos para otros prebióticos ricos en fibra soluble. Por ejemplo, la pectina y sus oligogalacturónicos disminuyen LPS y mejoran parámetros inflamatorios/metabólicos

bajo dietas altas en grasa (Church et al., 2023). A su vez, la inulina y los FOS/GOS elevan SCFA, modulan señalización insulínica central y reducen neuroinflamación en modelos obesogénicos o neuromodelos (Caetano-Silva et al., 2023; González-Velázquez et al., 2024). En resumen, la modulación de la microbiota y sus metabolitos ofrece una posible vía para explicar la reducción de LPS, la atenuación de *TNF- α* hipotalámico y la mejora del ambiente lipídico sérico observadas en este estudio.

Por otro lado, los resultados relacionados con la mejora del perfil lipídico concuerdan con los descritos por Neto et al. (2023), quienes documentaron que una reducción en la proporción de ácidos grasos saturados y un aumento en los poliinsaturados n-3 se asocian con una menor activación de la microglía y una mejor respuesta neuroprotectora. En conjunto, esto fortalecen la hipótesis de que la modulación de lípidos séricos y de la inflamación hipotalámica puede estar mediada por cambios en la microbiota y sus metabolitos, aun cuando la fuente de fibra o el modelo experimental difieran (Neto et al., 2023).

Entre las principales fortalezas de este trabajo destaca el uso de una dieta de cafetería, que representa con mayor realismo los hábitos alimentarios contemporáneos asociados a la obesidad y la disbiosis intestinal, en contraste con las dietas tradicionalmente utilizadas en modelos experimentales (De La Garza et al., 2022). Asimismo, la evaluación simultánea de parámetros periféricos como LPS y perfil lipídico sérico, y centrales como la expresión génica hipotalámica, aporta una visión integradora del eje intestino–cerebro. Finalmente, este estudio constituye la primera evidencia experimental sobre los efectos de la cáscara de *Hylocereus undatus* en la modulación de la neuroinflamación, contribuyendo a la valorización de subproductos con potencial funcional.

A pesar de los resultados obtenidos, es importante considerar algunas limitaciones al interpretar los hallazgos. En este estudio no se evaluó directamente la composición de la microbiota intestinal ni la concentración de SCFA. Sin embargo, investigaciones previas en el mismo modelo experimental (Martínez-Tamez, 2021) han reportado que la suplementación con cáscara de pitahaya incrementa la diversidad microbiana intestinal,

favorece taxones benéficos como Lactobacillales y Lactobacillaceae y reduce *Prevotella*. Estos antecedentes sugieren que la fermentación de la fibra soluble podría estar relacionada con la modulación del eje intestino-cerebro observada.

Asimismo, el periodo de intervención podría haber sido insuficiente para generar cambios más pronunciados en ciertos parámetros, como la expresión de genes antiinflamatorios o la composición lipídica sérica, particularmente en metabolitos de regulación lenta. Sin embargo, la reducción significativa observada en $Il1\beta$ y $Tnf\alpha$ sugiere que la respuesta antiinflamatoria puede manifestarse incluso en periodos relativamente cortos, aunque extender la duración del tratamiento permitiría evaluar la estabilidad y progresión temporal de estos efectos con mayor precisión en la respuesta antiinflamatoria.

Otra limitación relevante es que solo se emplearon ratas macho, lo que, si bien permitió reducir la variabilidad hormonal en los marcadores inflamatorios, restringe la extrapolación de los resultados a poblaciones femeninas. Dado que existen diferencias sexuales documentadas en la respuesta inmunometabólica y en la composición de la microbiota intestinal, estudios futuros deberían considerar ambos sexos para comprender posibles variaciones en la sensibilidad al tratamiento (Bobotis et al., 2023; Jašarević et al., 2016).

Finalmente, el estudio se centró exclusivamente en la región hipotalámica, sin evaluar otras estructuras cerebrales implicadas en la neuroinflamación asociada a obesidad, como el hipocampo o la corteza prefrontal (Guillemot-Legrís & Muccioli, 2017; Thaler et al., 2012). Ampliar el análisis a estas regiones podría aportar una visión más integral sobre los efectos neuroprotectores de la cáscara de pitahaya y su relevancia en la función cognitiva y emocional.

Los resultados del presente estudio tienen implicaciones relevantes tanto en el ámbito fisiopatológico como en el nutricional-aplicado. Desde una perspectiva biológica, los hallazgos aportan evidencia de que la cáscara de pitahaya puede modular procesos inflamatorios centrales a través de mecanismos mediados por el eje intestino-cerebro, actuando sobre variables clave como la permeabilidad intestinal, la endotoxemia metabólica y la expresión de citocinas proinflamatorias en el hipotálamo. Este efecto

sugiere que los componentes fermentables de la cáscara, particularmente la fibra soluble tipo pectina, podrían desempeñar un papel prebiótico (Church et al., 2023; Zhang et al., 2025).

En el contexto nutricional, estos resultados respaldan la viabilidad de la cáscara de *Hylocereus undatus* como ingrediente funcional o suplemento dietético, orientado a prevenir o mitigar las alteraciones inflamatorias y metabólicas inducidas por dietas tipo occidental. La incorporación de este tipo de subproductos en formulaciones alimentarias podría contribuir a reducir el desperdicio agroalimentario y, al mismo tiempo, generar productos con valor añadido dirigidos al mantenimiento de la salud intestinal y cerebral.

Desde una perspectiva de investigación, futuros estudios deberían profundizar en la caracterización de los mecanismos involucrados, integrando análisis metagenómicos y metabolómicos que permitan correlacionar los cambios en la composición microbiana y la producción de SCFA con los efectos observados en los niveles séricos de LPS, la expresión génica hipotalámica y el perfil lipídico. Asimismo, sería pertinente evaluar la respuesta en modelos que incluyan ratas hembra y periodos de suplementación más prolongados, con el fin de identificar posibles diferencias asociadas al sexo y determinar la sostenibilidad de los efectos a largo plazo.

Adicionalmente, la evaluación de otras regiones cerebrales, como el hipocampo o la corteza prefrontal, permitiría explorar la influencia de la cáscara de pitahaya en procesos cognitivos y emocionales, ampliando la comprensión de su potencial neuroprotector (Guillemot-Legrís & Muccioli, 2017; Thaler et al., 2012). Finalmente, la validación de estos hallazgos en modelos clínicos humanos representaría un paso esencial para establecer su aplicabilidad traslacional, abriendo la posibilidad de desarrollar estrategias alimentarias basadas en subproductos vegetales para modular la inflamación y promover la salud cerebral.

En conjunto, los hallazgos del presente estudio sugieren que la suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) podría ejercer un efecto modulador sobre el eje intestino-cerebro en un contexto de neuroinflamación inducida por dieta tipo cafetería. La reducción significativa de los niveles séricos de LPS y la menor expresión

hipotalámica de *Tnfa* sugieren una posible atenuación de la respuesta inflamatoria central, potencialmente asociada con la vía TLR4/NF- κ B. Adicionalmente, la mejora en el perfil lipídico sérico, caracterizada por una menor proporción de ácidos grasos saturados y un aumento de poliinsaturados, respalda la existencia de un mecanismo integrador entre la modulación intestinal, la regulación metabólica y la neuroprotección.

Estos hallazgos posicionan a la cáscara de *H. undatus* como una fuente prometedora de fibra soluble y compuestos bioactivos con potencial prebiótico, ofreciendo una alternativa innovadora dentro de las estrategias de valorización de subproductos agroindustriales (Galanakis, 2020; Khalid et al., 2025). Su capacidad para modular la endotoxemia metabólica y los marcadores neuroinflamatorios contribuye a ampliar el conocimiento sobre cómo los componentes de origen vegetal pueden influir en la comunicación intestino–cerebro, un campo emergente de gran relevancia en la prevención de enfermedades metabólicas y neurodegenerativas.

Finalmente, este estudio constituye un primer acercamiento al uso de la cáscara de pitahaya como agente neuroprotector indirecto, sentando las bases para futuras investigaciones que integren análisis metabolómicos y clínicos. En conjunto, los resultados fortalecen la evidencia del papel de la nutrición basada en subproductos vegetales como estrategia sostenible y efectiva para modular la inflamación sistémica y cerebral, aportando así un nuevo enfoque en la conexión entre salud intestinal, metabolismo y neurociencia.

11. CONCLUSIÓN

1. La suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) redujo significativamente los niveles séricos de lipopolisacáridos (LPS) en ratas alimentadas con dieta tipo cafetería, lo que sugiere un efecto protector frente a la endotoxemia metabólica asociada al consumo elevado de grasas y azúcares. Este hallazgo respalda el posible papel de la fibra soluble presente en la cáscara en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal y en la disminución de la translocación de endotoxinas hacia la circulación sistémica, en concordancia con la modulación microbiana descrita previamente.
2. A nivel central, la suplementación con cáscara de pitahaya (*H. undatus*) atenuó la respuesta neuroinflamatoria inducida por la dieta de cafetería, evidenciada por la reducción significativa en la expresión hipotalámica de $IL1\beta$ y $Tnf\alpha$. Estos resultados sugieren un posible efecto antiinflamatorio relacionado con la modulación de la vía TLR4/NF- κ B y con la acción de metabolitos derivados de la fermentación de la fibra soluble, como los ácidos grasos de cadena corta.
3. En relación con el perfil lipídico sérico, la suplementación con cáscara de pitahaya (*H. undatus*) disminuyó la proporción total de ácidos grasos saturados (SFA) e incrementó los poliinsaturados (PUFA), particularmente el ácido α -linolénico (C18:3 n-3) y el araquidónico (C20:4 n-6) en la fracción de ésteres de colesterol. Este cambio sugiere una redistribución lipídica hacia un patrón potencialmente más favorable desde el punto de vista metabólico, que podría contribuir indirectamente a la regulación inflamatoria y a la neuroprotección.
4. En conjunto, los resultados permiten proponer un modelo integrador en el que la cáscara de *Hylocereus undatus* podría ejercer efectos neuroprotectores indirectos mediante la modulación del eje intestino-cerebro, la disminución de la endotoxemia metabólica, la atenuación de la activación inflamatoria hipotalámica y la mejora del equilibrio lipídico sérico.

5. Este estudio aporta evidencia experimental sobre el potencial funcional de la cáscara de *H. undatus* como ingrediente con características prebióticas y posibles efectos sobre la neuroinflamación inducida por dieta tipo occidental, proporcionando bases científicas para futuras investigaciones orientadas a su aplicación en estrategias de nutrición preventiva frente a alteraciones metabólicas y neuroinflamatorias.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdel-Haq, R., Schlachetzki, J. C. M., Glass, C. K., & Mazmanian, S. K. (2019). Microbiome–microglia connections via the gut–brain axis. *Journal of Experimental Medicine*, 216(1), 41-59. <https://doi.org/10.1084/jem.20180794>
- Artemniak-Wojtowicz, D., Kucharska, A., & Pyrżak, B. (2020). Obesity and chronic inflammation crosslinking. *Central European Journal of Immunology*, 45(4), 461-468. <https://doi.org/10.5114/ceji.2020.103418>
- Bazinet, R. P., & Layé, S. (2014). Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(12), 771-785. <https://doi.org/10.1038/nrn3820>
- Berriozabalgoitia, A., Ruiz De Gordo, J. C., Amores, G., & Virto, M. (2022). Dietary fatty acid metabolism: New insights into the similarities of lipid metabolism in humans and hamsters. *Food Chemistry: Molecular Sciences*, 4, 100060. <https://doi.org/10.1016/j.fochms.2021.100060>
- Beukema, M., Faas, M. M., & De Vos, P. (2020). The effects of different dietary fiber pectin structures on the gastrointestinal immune barrier: Impact via gut microbiota and direct effects on immune cells. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(9), 1364-1376. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0449-2>
- Bhusal, A., Rahman, M. H., & Suk, K. (2022). Hypothalamic inflammation in metabolic disorders and aging. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(1), 32. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04019-x>
- Bobotis, B. C., Braniff, O., Gargus, M., Akinluyi, E. T., Awogbindin, I. O., & Tremblay, M.-È. (2023). Sex differences of microglia in the healthy brain from embryonic development to adulthood and across lifestyle influences. *Brain Research Bulletin*, 202, 110752. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.110752>
- Bowyer, J. F., Sarkar, S., Burks, S. M., Hess, J. N., Tolani, S., O'Callaghan, J. P., & Hanig, J. P. (2020). Microglial activation and responses to vasculature that result from an acute LPS exposure. *NeuroToxicology*, 77, 181-192. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.01.014>

Brandsma, E., Kloosterhuis, N. J., Koster, M., Dekker, D. C., Gijbels, M. J. J., Van Der Velden, S., Ríos-Morales, M., Van Faassen, M. J. R., Loreti, M. G., De Bruin, A., Fu, J., Kuipers, F., Bakker, B. M., Westerterp, M., De Winther, M. P. J., Hofker, M. H., Van De Sluis, B., & Koonen, D. P. Y. (2019). A Proinflammatory Gut Microbiota Increases Systemic Inflammation and Accelerates Atherosclerosis. *Circulation Research*, *124*(1), 94-100. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313234>

Brown, G. C., & Heneka, M. T. (2024). The endotoxin hypothesis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, *19*(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s13024-024-00722-y>

Caetano-Silva, M. E., Rund, L., Hutchinson, N. T., Woods, J. A., Steelman, A. J., & Johnson, R. W. (2023). Inhibition of inflammatory microglia by dietary fiber and short-chain fatty acids. *Scientific Reports*, *13*(1), 2819. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27086-x>

Calder, P. C. (2020). Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, *3*(1), 74-92. <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000085>

Candelario-Jalil, E., Dijkhuizen, R. M., & Magnus, T. (2022). Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. *Stroke*, *53*(5), 1473-1486. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.036946>

Carloni, S., & Rescigno, M. (2023). The gut-brain vascular axis in neuroinflammation. *Seminars in Immunology*, *69*, 101802. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101802>

Castillo, E. C., Elizondo-Montemayor, L., Hernández-Brenes, C., Rodríguez-Sánchez, D. G., Silva-Platas, C., Marín-Obispo, L. M., Rodríguez-Gutierrez, N. A., Treviño, V., & García-Rivas, G. (2020). Integrative Analysis of Lipid Profiles in Plasma Allows Cardiometabolic Risk Factor Clustering in Children with Metabolically Unhealthy Obesity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2020*, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2020/2935278>

Chang, W., Xiao, D., Fang, X., & Wang, J. (2022). Phospholipids in small extracellular vesicles: Emerging regulators of neurodegenerative diseases and cancer. *Cytotherapy*, *24*(2), 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2021.09.013>

Charles-Messance, H., Mitchelson, K. A. J., De Marco Castro, E., Sheedy, F. J., & Roche, H. M. (2020). Regulating metabolic inflammation by nutritional modulation. *Journal of*

Allergy and Clinical Immunology, 146(4), 706-720.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.013>

Chmielarz, M., Sobieszczkańska, B., & Środa-Pomianek, K. (2024). Metabolic Endotoxemia: From the Gut to Neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 7006. <https://doi.org/10.3390/ijms25137006>

Christ, A., Lauterbach, M., & Latz, E. (2019). Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity*, 51(5), 794-811. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.09.020>

Chumroenvithayakul, S., Thilavech, T., Abeywardena, M., & Adisakwattana, S. (2023). Dragon Fruit Peel Waste (*Hylocereus undatus*) as a Potential Ingredient for Reducing Lipid Peroxidation, Dietary Advanced Glycation End Products, and Starch Digestibility in Cookies. *Antioxidants*, 12(5), 1002. <https://doi.org/10.3390/antiox12051002>

Church, J. S., Bannish, J. A. M., Adrian, L. A., Rojas Martinez, K., Henshaw, A., & Schwartzer, J. J. (2023). Serum short chain fatty acids mediate hippocampal BDNF and correlate with decreasing neuroinflammation following high pectin fiber diet in mice. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1134080. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1134080>

Ciesielska, A., Matyjek, M., & Kwiatkowska, K. (2021). TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(4), 1233-1261. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03656-y>

Clemente-Suárez, V. J., Beltrán-Velasco, A. I., Redondo-Flórez, L., Martín-Rodríguez, A., & Tornero-Aguilera, J. F. (2023). Global Impacts of Western Diet and Its Effects on Metabolism and Health: A Narrative Review. *Nutrients*, 15(12), 2749. <https://doi.org/10.3390/nu15122749>

Coelho, V. S., De Moura, D. G., Aguiar, L. L., Ribeiro, L. V., Silva, V. D. M., Da Veiga Correia, V. T., Melo, A. C., Silva, M. R., De Paula, A. C. C. F. F., De Araújo, R. L. B., & Melo, J. O. F. (2024). The Profile of Phenolic Compounds Identified in Pitaya Fruits, Health Effects, and Food Applications: An Integrative Review. *Plants*, 13(21), 3020. <https://doi.org/10.3390/plants13213020>

Cronin, P., Joyce, S. A., O'Toole, P. W., & O'Connor, E. M. (2021). Dietary Fibre Modulates the Gut Microbiota. *Nutrients*, 13(5), 1655. <https://doi.org/10.3390/nu13051655>

Czarnowski, P., Bałabas, A., Kułaga, Z., Kulecka, M., Goryca, K., Pyśniak, K., Unrug-Bielawska, K., Kluska, A., Bagińska-Drabiuk, K., Głowienka-Stodolak, M., Piątkowska, M., Dąbrowska, M., Żeber-Lubecka, N., Wierzbicka-Rucińska, A., Kotowska, A., Więckowski, S., Mikula, M., Kapuśniak, J., Socha, P., & Ostrowski, J. (2024). Effects of Soluble Dextrin Fiber from Potato Starch on Body Weight and Associated Gut Dysbiosis Are Evident in Western Diet-Fed Mice but Not in Overweight/Obese Children. *Nutrients*, *16*(7), 917. <https://doi.org/10.3390/nu16070917>

Dalby, M. J., Aviello, G., Ross, A. W., Walker, A. W., Barrett, P., & Morgan, P. J. (2018). Diet induced obesity is independent of metabolic endotoxemia and TLR4 signalling, but markedly increases hypothalamic expression of the acute phase protein, SerpinA3N. *Scientific Reports*, *8*(1), 15648. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33928-4>

Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B., & Verbeke, K. (2019). The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *16*(8), 461-478. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>

Darwish, R., Alcibahy, Y., Buccheeri, S., Albishtawi, A., Tama, M., Shetty, J., & Butler, A. E. (2024). The Role of Hypothalamic Microglia in the Onset of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes: A Neuro-Immune Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(23), 13169. <https://doi.org/10.3390/ijms252313169>

Dash, S., Syed, Y. A., & Khan, M. R. (2022). Understanding the Role of the Gut Microbiome in Brain Development and Its Association With Neurodevelopmental Psychiatric Disorders. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *10*, 880544. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.880544>

De La Garza, A. L., Martínez-Tamez, A. M., Mellado-Negrete, A., Arjonilla-Becerra, S., Peña-Vázquez, G. I., Marín-Obispo, L. M., & Hernández-Brenes, C. (2022). Characterization of the Cafeteria Diet as Simulation of the Human Western Diet and Its Impact on the Lipidomic Profile and Gut Microbiota in Obese Rats. *Nutrients*, *15*(1), 86. <https://doi.org/10.3390/nu15010086>

De Simone Carone, L., Barra, G., Cirella, R., Ziaco, M., Mercogliano, M., Olmeo, F., Andretta, E., Mazziotti, V., Fusco, C., D'Ippolito, G., Duda, K. A., Farquharson, F. M., Louis, P., Fontana, A., Silipo, A., Molinaro, A., Chiodo, F., & Di Lorenzo, F. (2025). Decoding a Gut Commensal Signal: Structural and Immunological Profiling of *Segatella*

Copri Lipopolysaccharide. *Angewandte Chemie International Edition*, e202512947. <https://doi.org/10.1002/anie.202512947>

Dighriri, I. M., Alsubaie, A. M., Hakami, F. M., Hamithi, D. M., Alshekh, M. M., Khobrani, F. A., Dalak, F. E., Hakami, A. A., Alsueaadi, E. H., Alsaawi, L. S., Alshammari, S. F., Alqahtani, A. S., Alawi, I. A., Aljuaid, A. A., & Tawhari, M. Q. (2022). Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Brain Functions: A Systematic Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.30091>

Divya, K. P., Hari, P., Kanwar, N., Aggarwal, N., Dhoat, P. S., Liu, L., Kanwal, A., & Singh, S. P. (2023). The Role of the Gut Microbiome and the Hepatic Axis in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome and Therapeutics. *Advanced Gut & Microbiome Research*, 2023, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2023/5431615>

Facchin, S., Bertin, L., Bonazzi, E., Lorenzon, G., De Barba, C., Barberio, B., Zingone, F., Maniero, D., Scarpa, M., Ruffolo, C., Angriman, I., & Savarino, E. V. (2024). Short-Chain Fatty Acids and Human Health: From Metabolic Pathways to Current Therapeutic Implications. *Life*, 14(5), 559. <https://doi.org/10.3390/life14050559>

Ferreira, A., Castro, J. P., Andrade, J. P., Dulce Madeira, M., & Cardoso, A. (2018). Cafeteria-diet effects on cognitive functions, anxiety, fear response and neurogenesis in the juvenile rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 155, 197-207. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.07.014>

Gabarin, R. S., Li, M., Zimmel, P. A., Marshall, J. C., Li, Y., & Zhang, H. (2021). Intracellular and Extracellular Lipopolysaccharide Signaling in Sepsis: Avenues for Novel Therapeutic Strategies. *Journal of Innate Immunity*, 13(6), 323-332. <https://doi.org/10.1159/000515740>

Galanakis, C. (2020). Food waste valorization opportunities for different food industries. En *The Interaction of Food Industry and Environment* (pp. 341-422). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816449-5.00011-4>

Giovannoni, F., & Quintana, F. J. (2020). The Role of Astrocytes in CNS Inflammation. *Trends in Immunology*, 41(9), 805-819. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.07.007>

González-Velázquez, G., Aguirre-Garrido, J. F., Oros-Pantoja, R., Salinas-Velarde, I. D., Contreras, I., Estrada, J. A., & Soto-Piña, A. E. (2024). Supplementation with inulin reverses cognitive flexibility alterations and modulates the gut microbiota in high-fat-fed

mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 18, 1445154. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2024.1445154>

Guillemot-Legris, O., & Muccioli, G. G. (2017). Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends in Neurosciences*, 40(4), 237-253. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.005>

Guo, Y., Zhu, X., Zeng, M., Qi, L., Tang, X., Wang, D., Zhang, M., Xie, Y., Li, H., Yang, X., & Chen, D. (2021a). A diet high in sugar and fat influences neurotransmitter metabolism and then affects brain function by altering the gut microbiota. *Translational Psychiatry*, 11(1), 328. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01443-2>

Guo, Y., Zhu, X., Zeng, M., Qi, L., Tang, X., Wang, D., Zhang, M., Xie, Y., Li, H., Yang, X., & Chen, D. (2021b). A diet high in sugar and fat influences neurotransmitter metabolism and then affects brain function by altering the gut microbiota. *Translational Psychiatry*, 11(1), 328. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01443-2>

Gupta, S., Knight, A. G., Gupta, S., Keller, J. N., & Bruce-Keller, A. J. (2012). Saturated long-chain fatty acids activate inflammatory signaling in astrocytes. *Journal of Neurochemistry*, 120(6), 1060-1071. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07660.x>

Harberts, E. M., Grubaugh, D., Akuma, D. C., Shin, S., Ernst, R. K., & Brodsky, I. E. (2022). Position-Specific Secondary Acylation Determines Detection of Lipid A by Murine TLR4 and Caspase-11. *Infection and Immunity*, 90(8), e00201-22. <https://doi.org/10.1128/iai.00201-22>

Harvei, S., Skogen, V., Egelandsdal, B., Birkeland, S., Paulsen, J. E., & Carlsen, H. (2024). Chronic oral LPS administration does not increase inflammation or induce metabolic dysregulation in mice fed a western-style diet. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1376493. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1376493>

Hernández-Ruiz, Z., Rodríguez-Ramírez, S., Hernández-Cordero, S., & Monterrubio-Flores, E. (2018). Patrones dietéticos y síndrome metabólico en mujeres con exceso de peso de 18 a 45 años de edad. *Salud Pública de México*, 60(2,mar-abr), 158. <https://doi.org/10.21149/8847>

Hernawati, Setiawan, N. A., Shintawati, R., & Priyandoko, D. (2018). The role of red dragon fruit peel (*Hylocereus polyrhizus*) to improvement blood lipid levels of

hyperlipidaemia male mice. *Journal of Physics: Conference Series*, 1013, 012167. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1013/1/012167>

Hijová, E., Bertková, I., & Štofilová, J. (2019). Dietary fibre as prebiotics in nutrition. *Central European Journal of Public Health*, 27(3), 251-255. <https://doi.org/10.21101/cejph.a5313>

Jašarević, E., Morrison, K. E., & Bale, T. L. (2016). Sex differences in the gut microbiome–brain axis across the lifespan. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371(1688), 20150122. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0122>

Jena, P. K., Sheng, L., Di Lucente, J., Jin, L., Maezawa, I., & Wan, Y. Y. (2018). Dysregulated bile acid synthesis and dysbiosis are implicated in Western diet–induced systemic inflammation, microglial activation, and reduced neuroplasticity. *The FASEB Journal*, 32(5), 2866-2877. <https://doi.org/10.1096/fj.201700984RR>

Joshi, M., & Prabhakar, B. (2020). Phytoconstituents and pharmaco-therapeutic benefits of pitaya: A wonder fruit. *Journal of Food Biochemistry*, 44(7). <https://doi.org/10.1111/jfbc.13260>

Kadry, H., Noorani, B., & Cucullo, L. (2020). A blood–brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids and Barriers of the CNS*, 17(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00230-3>

Kadyan, S., Park, G., Wang, B., Singh, P., Arjmandi, B., & Nagpal, R. (2023). Resistant starches from dietary pulses modulate the gut metabolome in association with microbiome in a humanized murine model of ageing. *Scientific Reports*, 13(1), 10566. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37036-w>

Kearns, R. (2024). Gut–Brain Axis and Neuroinflammation: The Role of Gut Permeability and the Kynurenine Pathway in Neurological Disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 44(1), 64. <https://doi.org/10.1007/s10571-024-01496-z>

Kelley, N., Jeltama, D., Duan, Y., & He, Y. (2019). The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), 3328. <https://doi.org/10.3390/ijms20133328>

Khalid, L., Jabeen, I., Ahmad, T., Inam-ur-Raheem, M., Shahid, A., Cirillo, T., & Esposito, F. (2025). Valorization of fruit and vegetable by-products for protein extraction and their

functional applications in food and non-food sectors. *Food and Bioproducts Processing*, 154, 198-215. <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2025.09.013>

Kim, S. J., Kim, S.-E., Kim, A.-R., Kang, S., Park, M.-Y., & Sung, M.-K. (2019). Dietary fat intake and age modulate the composition of the gut microbiota and colonic inflammation in C57BL/6J mice. *BMC Microbiology*, 19(1), 193. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1557-9>

Kirwan, A. M., Lenighan, Y. M., O'Reilly, M. E., McGillicuddy, F. C., & Roche, H. M. (2017). Nutritional modulation of metabolic inflammation. *Biochemical Society Transactions*, 45(4), 979-985. <https://doi.org/10.1042/BST20160465>

Lancaster, G. I., Langley, K. G., Berglund, N. A., Kammoun, H. L., Reibe, S., Estevez, E., Weir, J., Mellett, N. A., Pernes, G., Conway, J. R. W., Lee, M. K. S., Timpson, P., Murphy, A. J., Masters, S. L., Gerondakis, S., Bartonicek, N., Kaczorowski, D. C., Dinger, M. E., Meikle, P. J., ... Febbraio, M. A. (2018). Evidence that TLR4 Is Not a Receptor for Saturated Fatty Acids but Mediates Lipid-Induced Inflammation by Reprogramming Macrophage Metabolism. *Cell Metabolism*, 27(5), 1096-1110.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.014>

Li, W., Zhang, K., & Yang, H. (2018). Pectin Alleviates High Fat (Lard) Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice: Possible Role of Short-Chain Fatty Acids and Gut Microbiota Regulated by Pectin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(30), 8015-8025. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b02979>

Liang, L., Saunders, C., & Sanossian, N. (2023). Food, gut barrier dysfunction, and related diseases: A new target for future individualized disease prevention and management. *Food Science & Nutrition*, 11(4), 1671-1704. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3229>

Liu, L., Liu, J., Bao, J., Bai, Q., & Wang, G. (2020). Interaction of Microglia and Astrocytes in the Neurovascular Unit. *Frontiers in Immunology*, 11, 1024. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01024>

Liu, W., Zhu, M., Liu, J., Su, S., Zeng, X., Fu, F., Lu, Y., Rao, Z., & Chen, Y. (2024). Comparison of the effects of monounsaturated fatty acids and polyunsaturated fatty acids on the lipotoxicity of islets. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1368853. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1368853>

- Loh, J. S., Mak, W. Q., Tan, L. K. S., Ng, C. X., Chan, H. H., Yeow, S. H., Foo, J. B., Ong, Y. S., How, C. W., & Khaw, K. Y. (2024). Microbiota–gut–brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 37. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01743-1>
- Makki, K., Deehan, E. C., Walter, J., & Bäckhed, F. (2018). The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host & Microbe*, 23(6), 705-715. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.012>
- Maldonado-Ruiz, R., Fuentes-Mera, L., & Camacho, A. (2017). Central Modulation of Neuroinflammation by Neuropeptides and Energy-Sensing Hormones during Obesity. *BioMed Research International*, 2017, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2017/7949582>
- Malesza, I. J., Malesza, M., Walkowiak, J., Mussin, N., Walkowiak, D., Aringazina, R., Bartkowiak-Wieczorek, J., & Mądry, E. (2021). High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells*, 10(11), 3164. <https://doi.org/10.3390/cells10113164>
- Martí Del Moral, A., Calvo, C., & Martínez, A. (2020). Ultra-processed food consumption and obesity—A systematic review. *Nutrición Hospitalaria*. <https://doi.org/10.20960/nh.03151>
- Martínez Leo, E. E., & Segura Campos, M. R. (2020). Effect of ultra-processed diet on gut microbiota and thus its role in neurodegenerative diseases. *Nutrition*, 71, 110609. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110609>
- Martin-Gallausiaux, C., Marinelli, L., Blottière, H. M., Larraufie, P., & Lapaque, N. (2021). SCFA: Mechanisms and functional importance in the gut. *Proceedings of the Nutrition Society*, 80(1), 37-49. <https://doi.org/10.1017/S0029665120006916>
- Matar, A., Damianos, J. A., Jencks, K. J., & Camilleri, M. (2024). Intestinal Barrier Impairment, Preservation, and Repair: An Update. *Nutrients*, 16(20), 3494. <https://doi.org/10.3390/nu16203494>
- Matt, S. M., Allen, J. M., Lawson, M. A., Mailing, L. J., Woods, J. A., & Johnson, R. W. (2018). Butyrate and Dietary Soluble Fiber Improve Neuroinflammation Associated With Aging in Mice. *Frontiers in Immunology*, 9, 1832. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01832>

McNamara, R. K., Asch, R. H., Lindquist, D. M., & Krikorian, R. (2018). Role of polyunsaturated fatty acids in human brain structure and function across the lifespan: An update on neuroimaging findings. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, *136*, 23-34. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2017.05.001>

Mello, F. R. D., Bernardo, C., Dias, C. O., Gonzaga, L., Amante, E. R., Fett, R., & Candido, L. M. B. (2014). Antioxidant properties, quantification and stability of betalains from pitaya (*Hylocereus undatus*) peel. *Ciência Rural*, *45*(2), 323-328. <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20140548>

Mendes, N. F., Jara, C. P., Zanesco, A. M., & De Araújo, E. P. (2021). Hypothalamic Microglial Heterogeneity and Signature under High Fat Diet–Induced Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(5), 2256. <https://doi.org/10.3390/ijms22052256>

Mohammad, S., & Thiernemann, C. (2021). Role of Metabolic Endotoxemia in Systemic Inflammation and Potential Interventions. *Frontiers in Immunology*, *11*, 594150. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.594150>

Mohammadi, F., & Rudkowska, I. (2025). Dietary Lipids, Gut Microbiota, and Their Metabolites: Insights from Recent Studies. *Nutrients*, *17*(4), 639. <https://doi.org/10.3390/nu17040639>

Mohr, A. E., Crawford, M., Jasbi, P., Fessler, S., & Sweazea, K. L. (2022). Lipopolysaccharide and the gut microbiota: Considering structural variation. *FEBS Letters*, *596*(7), 849-875. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14328>

Monge, A., Lajous, M., Ortiz-Panozo, E., Rodríguez, B. L., Góngora, J. J., & López-Ridaura, R. (2018). Western and Modern Mexican dietary patterns are directly associated with incident hypertension in Mexican women: A prospective follow-up study. *Nutrition Journal*, *17*(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0332-3>

Neto, J., Jantsch, J., Rodrigues, F., Squizani, S., Eller, S., Oliveira, T. F., Silveira, A. K., Moreira, J. C. F., Giovenardi, M., Porawski, M., & Guedes, R. P. (2023). Impact of cafeteria diet and n3 supplementation on the intestinal microbiota, fatty acids levels, neuroinflammatory markers and social memory in male rats. *Physiology & Behavior*, *260*, 114068. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.114068>

Nguyen, L. T., & Dodd, G. T. (2024). Hypothalamic neuronal-glia crosstalk in metabolic disease. *Npj Metabolic Health and Disease*, 2(1), 27. <https://doi.org/10.1038/s44324-024-00026-1>

O'Riordan, K. J., Collins, M. K., Moloney, G. M., Knox, E. G., Aburto, M. R., Fülling, C., Morley, S. J., Clarke, G., Schellekens, H., & Cryan, J. F. (2022). Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 546, 111572. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111572>

O'Riordan, K. J., Moloney, G. M., Keane, L., Clarke, G., & Cryan, J. F. (2025). The gut microbiota-immune-brain axis: Therapeutic implications. *Cell Reports Medicine*, 6(3), 101982. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.101982>

Pfalzgraff, A., Correa, W., Heinbockel, L., Schromm, A. B., Lübow, C., Gisch, N., Martinez-de-Tejada, G., Brandenburg, K., & Weindl, G. (2019). LPS-neutralizing peptides reduce outer membrane vesicle-induced inflammatory responses. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1864(10), 1503-1513. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.05.018>

Romo, E. Z., Hong, B. V., Agus, J. K., Jin, Y., Kang, J. W., & Zivkovic, A. M. (2025). A low-dose prebiotic fiber supplement reduces lipopolysaccharide-binding protein concentrations in a subgroup of young, healthy adults consuming low-fiber diets. *Nutrition Research*, 133, 138-147. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2024.11.013>

Rutsch, A., Kantsjö, J. B., & Ronchi, F. (2020). The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Frontiers in Immunology*, 11, 604179. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604179>

Saenjum, C., Pattananandecha, T., & Nakagawa, K. (2021). Antioxidative and Anti-Inflammatory Phytochemicals and Related Stable Paramagnetic Species in Different Parts of Dragon Fruit. *Molecules*, 26(12), 3565. <https://doi.org/10.3390/molecules26123565>

Salam, H. S., Tawfik, M. M., Elnagar, M. R., Mohammed, H. A., Zarka, M. A., & Awad, N. S. (2022). Potential Apoptotic Activities of *Hylocereus undatus* Peel and Pulp Extracts in MCF-7 and Caco-2 Cancer Cell Lines. *Plants*, 11(17), 2192. <https://doi.org/10.3390/plants11172192>

Sanjay, Park, M., & Lee, H.-J. (2022). Roles of Fatty Acids in Microglial Polarization: Evidence from In Vitro and In Vivo Studies on Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 7300. <https://doi.org/10.3390/ijms23137300>

Serhan, C. N., & Chiang, N. (2013). Resolution phase lipid mediators of inflammation: Agonists of resolution. *Current Opinion in Pharmacology*, 13(4), 632-640. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.05.012>

Serhan, C. N., Chiang, N., Dalli, J., & Levy, B. D. (2015). Lipid Mediators in the Resolution of Inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(2), a016311. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016311>

Serna-Rodríguez, M. F., Bernal-Vega, S., De La Barquera, J. A. O.-S., Camacho-Morales, A., & Pérez-Maya, A. A. (2022). The role of damage associated molecular pattern molecules (DAMPs) and permeability of the blood-brain barrier in depression and neuroinflammation. *Journal of Neuroimmunology*, 371, 577951. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2022.577951>

Seufert, A. L., & Napier, B. A. (2023). A new frontier for fat: Dietary palmitic acid induces innate immune memory. *Immunometabolism*, 5(2), e00021. <https://doi.org/10.1097/IN9.0000000000000021>

Shi, H., Ge, X., Ma, X., Zheng, M., Cui, X., Pan, W., Zheng, P., Yang, X., Zhang, P., Hu, M., Hu, T., Tang, R., Zheng, K., Huang, X.-F., & Yu, Y. (2021). A fiber-deprived diet causes cognitive impairment and hippocampal microglia-mediated synaptic loss through the gut microbiota and metabolites. *Microbiome*, 9(1), 223. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01172-0>

Silva, Y. P., Bernardi, A., & Frozza, R. L. (2020). The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>

Stathori, G., Vlahos, N. F., Charmandari, E., & Valsamakis, G. (2025). Obesity- and High-Fat-Diet-Induced Neuroinflammation: Implications for Autonomic Nervous System Dysfunction and Endothelial Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(9), 4047. <https://doi.org/10.3390/ijms26094047>

Sun, X., Cui, Y., Su, Y., Gao, Z., Diao, X., Li, J., Zhu, X., Li, D., Li, Z., Wang, C., & Shi, Y. (2021). Dietary Fiber Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Intestinal Barrier Function

Damage in Piglets by Modulation of Intestinal Microbiome. *mSystems*, 6(2), 10.1128/msystems.01374-20. <https://doi.org/10.1128/msystems.01374-20>

Swanson, D., Block, R., & Mousa, S. A. (2012). Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life. *Advances in Nutrition*, 3(1), 1-7. <https://doi.org/10.3945/an.111.000893>

Tanaka, S., Nemoto, Y., Takei, Y., Morikawa, R., Oshima, S., Nagaishi, T., Okamoto, R., Tsuchiya, K., Nakamura, T., Stutte, S., & Watanabe, M. (2020). High-fat diet-derived free fatty acids impair the intestinal immune system and increase sensitivity to intestinal epithelial damage. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 522(4), 971-977. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.11.158>

Tang, W., Zhu, H., Feng, Y., Guo, R., & Wan, D. (2020). The Impact of Gut Microbiota Disorders on the Blood–Brain Barrier. *Infection and Drug Resistance*, Volume 13, 3351-3363. <https://doi.org/10.2147/IDR.S254403>

Thaler, J. P., Yi, C.-X., Schur, E. A., Guyenet, S. J., Hwang, B. H., Dietrich, M. O., Zhao, X., Sarruf, D. A., Izgur, V., Maravilla, K. R., Nguyen, H. T., Fischer, J. D., Matsen, M. E., Wisse, B. E., Morton, G. J., Horvath, T. L., Baskin, D. G., Tschöp, M. H., & Schwartz, M. W. (2012). Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *Journal of Clinical Investigation*, 122(1), 153-162. <https://doi.org/10.1172/JCI59660>

Torres Guerrero, H., Ramírez Carreto, R. J., Rodríguez Cortés, Y. M., & Chavarría Krauser, A. (2023). The hypothalamic disturbances during obesity: Neuroinflammation and metabolic dysfunction/La alteración hipotalámica en la obesidad: neuroinflamación y disfunción metabólica. *Revista Mexicana de Trastornos Alimentarios/Mexican Journal of Eating Disorders*, 13(2), 170-186. <https://doi.org/10.22201/fesi.20071523e.2023.2.754>

Vatanen, T., Kostic, A. D., d’Hennezel, E., Siljander, H., Franzosa, E. A., Yassour, M., Kolde, R., Vlamakis, H., Arthur, T. D., Hämäläinen, A.-M., Peet, A., Tillmann, V., Uibo, R., Mokurov, S., Dorshakova, N., Ilonen, J., Virtanen, S. M., Szabo, S. J., Porter, J. A., ... Xavier, R. J. (2016). Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell*, 165(4), 842-853. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.007>

Velasquez, M. T. (2018). Altered Gut Microbiota: A Link Between Diet and the Metabolic Syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 16(7), 321-328. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0163>

Velázquez, K. T., Enos, R. T., Bader, J. E., Sougiannis, A. T., Carson, M. S., Chatzistamou, I., Carson, J. A., Nagarkatti, P., Nagarkatti, M., & Murphy, E. A. (2019a). Prolonged high-fat-diet feeding promotes non-alcoholic fatty liver disease and alters gut microbiota in mice. *World Journal of Hepatology*, 11(8), 619-637. <https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i8.619>

Velázquez, K. T., Enos, R. T., Bader, J. E., Sougiannis, A. T., Carson, M. S., Chatzistamou, I., Carson, J. A., Nagarkatti, P., Nagarkatti, M., & Murphy, E. A. (2019b). Prolonged high-fat-diet feeding promotes non-alcoholic fatty liver disease and alters gut microbiota in mice. *World Journal of Hepatology*, 11(8), 619-637. <https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i8.619>

Velázquez-López, L., Ponce-Martínez, X., Colín-Ramírez, E., Muñoz-Torres, A. V., & Escobedo-de La Peña, J. (2021). A dietary pattern high in full-fat dairy and sweetened beverages is associated with glycated hemoglobin and weight in Mexican patients with type-2 diabetes. *Nutrición Hospitalaria*. <https://doi.org/10.20960/nh.03651>

Verona-Ruiz, A., Urcia-Cerna, J., & Paucar-Menacho, L. (2020). Pitahaya (*Hylocereus* spp.): Culture, physicochemical characteristics, nutritional composition, and bioactive compounds. *Scientia Agropecuaria*, 11(3), 439-453. <https://doi.org/10.17268/sci.agropecu.2020.03.16>

Vizuite, A. F. K., Fróes, F., Seady, M., Zannotto, C., Bobermin, L. D., Roginski, A. C., Wajner, M., Quincozes-Santos, A., & Gonçalves, C. A. (2022). Early effects of LPS-induced neuroinflammation on the rat hippocampal glycolytic pathway. *Journal of Neuroinflammation*, 19(1), 255. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02612-w>

Wang, J., Zhu, N., Su, X., Gao, Y., & Yang, R. (2023). Gut-Microbiota-Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis. *Cells*, 12(5), 793. <https://doi.org/10.3390/cells12050793>

Wang, M., Feng, J., Zhou, D., & Wang, J. (2023). Bacterial lipopolysaccharide-induced endothelial activation and dysfunction: A new predictive and therapeutic paradigm for sepsis. *European Journal of Medical Research*, 28(1), 339. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01301-5>

Wastyk, H. C., Fragiadakis, G. K., Perelman, D., Dahan, D., Merrill, B. D., Yu, F. B., Topf, M., Gonzalez, C. G., Van Treuren, W., Han, S., Robinson, J. L., Elias, J. E., Sonnenburg, E. D., Gardner, C. D., & Sonnenburg, J. L. (2021). Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell*, *184*(16), 4137-4153.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.019>

Zamyatina, A., & Heine, H. (2020). Lipopolysaccharide Recognition in the Crossroads of TLR4 and Caspase-4/11 Mediated Inflammatory Pathways. *Frontiers in Immunology*, *11*, 585146. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585146>

Zhang, F., Lo, E. K. K., Chen, C., Lee, J. C.-Y., Felicianna, Ismaiah, M. J., Leung, H. K. M., Tsang, D. H. L., & El-Nezami, H. (2025). Probiotics Mixture, Prohep: A Potential Adjuvant for Low-Dose Sorafenib in Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease–Associated Hepatocellular Carcinoma Suppression Through Modulating Gut Microbiota. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. <https://doi.org/10.1007/s12602-025-10593-4>

Zhou, H., Urso, C. J., & Jadeja, V. (2020). Saturated Fatty Acids in Obesity-Associated Inflammation. *Journal of Inflammation Research*, *Volume 13*, 1-14. <https://doi.org/10.2147/JIR.S229691>

Zinöcker, M., & Lindseth, I. (2018). The Western Diet–Microbiome-Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease. *Nutrients*, *10*(3), 365. <https://doi.org/10.3390/nu10030365>

Zou, L., Tian, Y., Wang, Y., Chen, D., Lu, X., Zeng, Z., Chen, Z., Lin, C., & Liang, Y. (2023). High-cholesterol diet promotes depression- and anxiety-like behaviors in mice by impact gut microbe and neuroinflammation. *Journal of Affective Disorders*, *327*, 425-438. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.122>