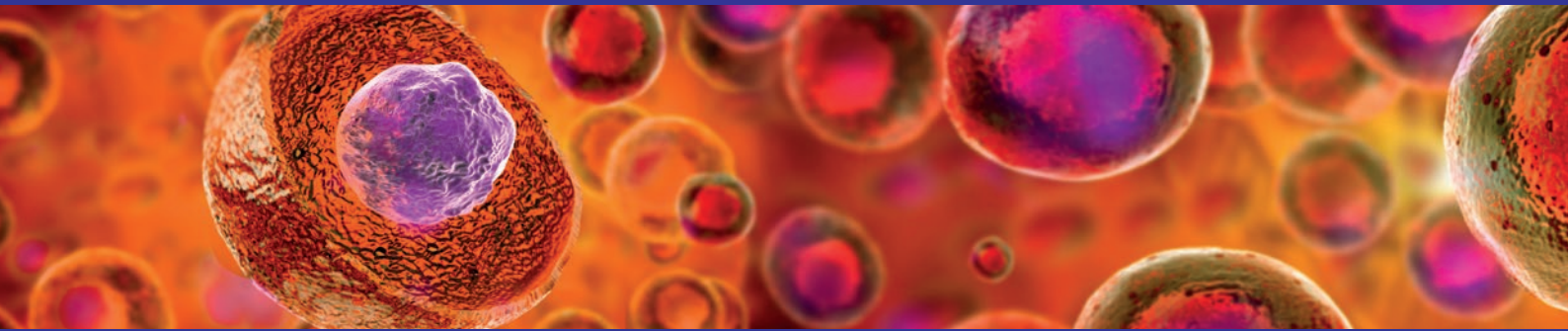


# IMIDs

Revista Mexicana de  
Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas



Volume 5 • Number 4 • 2025

## Artículos de revisión

Los metabolitos microbianos y su relación con la salud metabólica 53

*Emmanuel Cazarin-López, Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca, Christopher R. Stephens  
y Francisco X. Soberón-Mainero*

Rituximab como opción en el tratamiento del pénfigo vulgar refractario:  
reporte de caso 62

*José L. Zaldivar-Fujigaki, Diana E. Fernández-Madinaveitia, Emmanuel Cazarin-López  
y Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca*



**PERMANYER MÉXICO**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

# IMIDs

## Revista Mexicana de Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas

### EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

DR. TOMÁS CORTÉS ESPINOSA  
*Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE  
Ciudad de México, México*

### COEDITORES / COEDITORS

DRA. REBECA PÉREZ CABEZA DE VACA  
*Especialidad: Ciencias Bioquímicas  
Laboratorio de Oncoinmunología  
División de Investigación Biomédica  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE  
Ciudad de México, México*

DR. JESÚS GERARDO LÓPEZ GÓMEZ  
*Especialidad: Gastroenterología  
Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE  
Ciudad de México, México*

DRA. DELFINA GUADALUPE VILLANUEVA  
*Especialidad: Dermatología  
Grupo Clínico CATEI SC  
Centro de Atención en Enfermedades Inflammatorias  
Ciudad de México, México*

DR. IGNACIO MARÍN JIMÉNEZ  
*Especialidad: Medicina del Aparato Digestivo  
Unidad EII-CEIMI, Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
Madrid, España*

### COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

DR. JORGE LUIS DE LEÓN RENDÓN  
*Especialidad: Enfermedad Inflamatoria Intestinal  
Especialidad: Coloproctología  
Especialidad: Cirugía General  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"  
Ciudad de México, México*

DRA. NALLELY BUENO HERNÁNDEZ  
*Investigador en Ciencias Médicas de la  
Dirección de Investigación  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"  
Ciudad de México, México*

DRA. YOLANDA CORTÉS AGUILAR  
*Especialidad: Endoscopia Gastrointestinal  
Especialidad: Neurogastro/Motilidad  
Doctorante Inv. Clínica Universidad de Guadalajara  
Instituto Nacional de Nutrición Dr. Salvador Zubirán  
Ciudad de México, México*

DR. ELÍAS ARTEMIO SAN VICENTE PARADA  
*Especialidad: Gastroenterología / Motilidad Digestiva  
Hospital Ángeles Metropolitano  
Ciudad de México, México*

DRA. GABRIELA FONSECA CAMARILLO  
*Especialidad: Ciencias Médicas  
Departamento de Inmunología  
Instituto Nacional de Cardiología - Ignacio Chávez  
Ciudad de México, México*



**PERMANYER MÉXICO**  
www.permanyer.com

**Los trabajos originales deberán ser enviados en su versión electrónica al siguiente correo electrónico:**

***permanyerp@permanyerp.com***



Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



**Permanyerp**  
Mallorca, 310  
08037 Barcelona (Cataluña), España  
[permanyerp@permanyerp.com](mailto:permanyerp@permanyerp.com)

**Permanyerp México**  
Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
[mexico@permanyerp.com](mailto:mexico@permanyerp.com)



[www.permanyerp.com](http://www.permanyerp.com)

Edición impresa en México

**ISSN:** 2696-6867  
**Ref.:** 11040AMEX254

**Reproducciones con fines comerciales**

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

*Revista mexicana de enfermedades inflamatorias inmunomediadas* es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2025 Publicaciones Permanyerp.

# Los metabolitos microbianos y su relación con la salud metabólica

## *Microbial metabolites and their relationship to metabolic health*

Emmanuel Cazarin-López, Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca\*, Christopher R. Stephens  
y Francisco X. Soberón-Mainero

Centro de Ciencias de la Complejidad, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

### Resumen

El microbioma intestinal interactúa con el organismo principalmente a través de los metabolitos que genera, ya sea de manera directa o indirecta, mediante su actividad metabólica. Numerosos estudios han demostrado que estos compuestos ejercen efectos determinantes en la salud humana, tanto protectores como perjudiciales. En esta revisión se sintetizan los avances sobre cómo distintos metabolitos microbianos (incluyendo ácidos grasos de cadena corta, N-óxido de trietilamina, derivados del triptófano, ácidos biliares, poliaminas, aminoácidos de cadena ramificada y vitaminas del grupo B) participan como reguladores centrales en la fisiopatología del sobrepeso, la obesidad y la diabetes tipo 2. Estos metabolitos inciden en la permeabilidad intestinal, la respuesta inflamatoria y la secreción de hormonas intestinales como GLP-1 y PYY, impactando el apetito, el balance energético y la sensibilidad a la insulina. Asimismo, se abordan las posibilidades terapéuticas basadas en la dieta y la microbiota, junto con las limitaciones actuales de la evidencia y la necesidad de estudios controlados con enfoques multiómicos.

**Palabras clave:** Microbioma intestinal. Metabolitos. Obesidad.

### Abstract

The gut microbiome interacts with the body mainly through the metabolites it generates, either directly or indirectly, through its metabolic activity. Numerous studies have demonstrated that these compounds have both protective and harmful effects on human health. This review summarizes advances in how different microbial metabolites (including short-chain fatty acids, trimethylamine N-oxide, tryptophan derivatives, bile acids, polyamines, branched-chain amino acids, and B vitamins) participate as central regulators in the pathophysiology of overweight, obesity, and type 2 diabetes. These metabolites influence intestinal permeability, inflammatory response, and the secretion of intestinal hormones, including GLP-1 and PYY, thereby affecting appetite, energy balance, and insulin sensitivity. It also explores dietary and microbiota-based therapeutic possibilities, as well as the current limitations of the evidence and the need for controlled studies employing multi-omic approaches.

**Keywords:** Gut microbiome. Metabolites. Obesity.

### \*Correspondencia:

Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca  
E-mail: rebeca.perez@c3.unam.mx  
2696-6867 / © 2025 Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-08-2025

Fecha de aceptación: 01-10-2025

DOI: 10.24875/IMIDS.M25000060

Disponible en internet: 27-11-2025

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2025;5(4):53-61

[www.IMIDSMexico.com](http://www.IMIDSMexico.com)

## Introducción

Desde el primer aliento hasta el último suspiro, los seres humanos convivimos con comunidades microbianas que colonizan múltiples nichos de nuestro organismo, incluida la capa mucosa intestinal. Estas poblaciones bacterianas no solo son moldeadas por factores ambientales y dietéticos a lo largo del tiempo, sino que también interactúan activamente con nuestros metabolismo y sistema inmunitario.

El término «microbioma», acuñado por primera vez en 2001 por el Premio Nobel Joshua Lederberg, además de los microorganismos (bacterias, virus, hongos) incluye también sus genes, metabolitos y todas las relaciones funcionales que establecen con el hospedero. Entre todos los nichos microbianos del cuerpo, la microbiota intestinal emerge como una de las más abundantes y funcionales, con especies mayoritariamente anaerobias que pertenecen a filos como Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria y Verrucomicrobia, siendo Firmicutes y Bacteroidetes la mayor parte de la composición microbiana intestinal<sup>1</sup>.

Debido al intercambio constante metabólico del microbioma y las células del hospedero, ocurren dos fenómenos: la eubiosis, que se considera el estado de equilibrio y diversidad saludable de la microbiota intestinal, y la disbiosis, que es el desequilibrio en la composición bacteriana en comparación con el patrón considerado teóricamente «normal» y «equilibrado». La disbiosis se ha relacionado con diversas patologías en todo el organismo, incluido el eje intestino-cerebro; entre ellas, la obesidad, la cual es una enfermedad crónica caracterizada por la acumulación excesiva de tejido adiposo, resultado de un balance energético en el que la ingesta calórica supera al gasto. Esta condición se asocia con un estado inflamatorio crónico de bajo grado y resistencia a la insulina<sup>1</sup>. En este contexto, se ha observado que los individuos con obesidad presentan disbiosis intestinal acompañada de un aumento en la permeabilidad de la barrera intestinal, activación de receptores inflamatorios como TLR4, elevación de lipopolisacáridos circulantes y una respuesta inmunitaria crónica de bajo grado que contribuye a la resistencia a la insulina y a la aparición de enfermedades cardiometabólicas<sup>2,3</sup>.

Un área emergente de interés es la mediación y la regulación del eje intestino-cerebro mediante la comunicación celular originada por metabolitos microbianos, tales como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA, *short chain fatty acids*), los derivados del triptófano, las poliaminas y las vitaminas sintetizadas por la microbiota (Fig. 1), que modulan tanto la inmunidad local en

la mucosa intestinal como la respuesta inmunitaria sistémica, y en algunos niveles, la conducta. Los estudios han mostrado que ciertos metabolitos microbianos que regulan la secreción de hormonas intestinales, como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido YY (PYY), favorecen la diferenciación de células inmunitarias reguladoras, reducen la inflamación inducida por los adipocitos y los lípidos acumulados, y mejoran la sensibilidad a la insulina<sup>3,4</sup>. Otros trabajos destacan que las intervenciones dietéticas que alteran la composición microbiana (más fibra y menos grasas saturadas) modifican los niveles de estos metabolitos, con efectos benéficos sobre el tejido adiposo y el control del apetito, pero también, en algunos casos, pueden generar efectos contrapuestos si se produce una producción excesiva o desequilibrada de dichos metabolitos<sup>2,5</sup>.

El objetivo de esta revisión es sintetizar cómo los metabolitos derivados de la microbiota intestinal participan en la fisiopatología del sobrepeso, la obesidad y la diabetes *mellitus* tipo 2, principalmente a través de mecanismos inmunitarios y conductas obesogénicas.

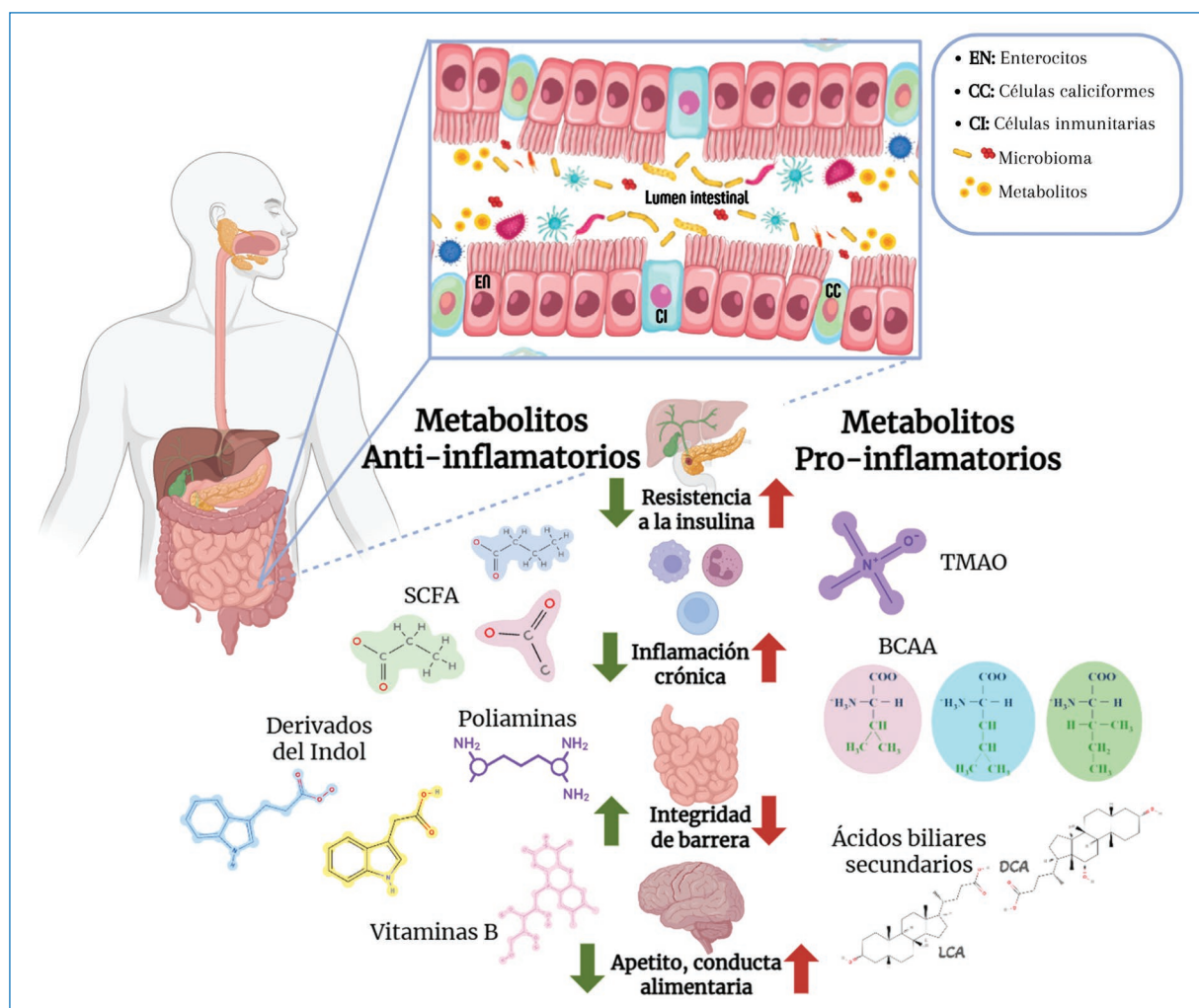
## Ácidos grasos de cadena corta

Los microorganismos intestinales utilizan la dieta del hospedero como sustrato y, a través de este proceso, generan metabolitos como los SCFA; entre estos, los más comunes son el acetato, el propionato, el butirato, el N-óxido de trietilamina (TMAO, *trimethylamine N-oxide*) y los derivados del triptófano<sup>6</sup>. La fermentación bacteriana produce principalmente acetato, propionato y butirato, junto con gases como hidrógeno y dióxido de carbono, en una proporción aproximada de 60:20:20<sup>1,7,8</sup>. De esta mezcla, el 90-99% se aprovecha localmente en el colon o alcanza la circulación portal, donde tiene efectos inmunitarios y metabólicos<sup>1,8</sup>.

Los SCFA ejercen sus efectos uniéndose a los receptores acoplados a la proteína G FFAR2/FFAR3 (GPR43/GPR41) en las células enteroendocrinas L<sup>9</sup>. Esta interacción desencadena la liberación de hormonas, como GLP-1 y PYY, que favorecen el gasto energético, la oxidación de lípidos, la disminución de la inflamación y la reducción del apetito<sup>1,9</sup>. Estos receptores también se encuentran en órganos metabólicamente activos (músculo, hígado y tejido adiposo), lo que resalta el papel sistémico de los SCFA en la homeostasis energética<sup>1,10</sup>.

El acetato se produce por tres vías principales: la ingesta de alimentos que lo contienen, la síntesis endógena a partir de acetil-CoA o la fermentación de fibras dietéticas, como la inulina y los galacto-oligosacáridos<sup>8</sup>. Este compuesto constituye el principal SCFA generado





**Figura 1.** Metabolitos intestinales derivados de la microbiota en los procesos de regulación inmunometabólica asociados con sobrepeso, obesidad y diabetes *mellitus* tipo 2. Se muestra el lumen del intestino con su celularidad: enterocitos, células inmunitarias basales y células caliciformes. Los metabolitos antiinflamatorios, ácidos grasos de cadena corta (SCFA), derivados del indol y triptófano, poliaminas y vitaminas del grupo B, modulan la integridad intestinal y la inflamación, e inducen un incremento en la respuesta a la insulina, así como la regulación del apetito y la conducta alimentaria. Los metabolitos proinflamatorios, N-óxido de trietilamina (TMAO), aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) y algunos ácidos biliares secundarios como el ácido desoxicólico (DCA) y el ácido litocólico (LCA), se asocian con un incremento de la inflamación sistémica, resistencia a la insulina y disfunción del metabolismo energético, promoviendo un estado obesogénico.

por la fermentación microbiana en el intestino y desempeña un papel en la regulación tanto del sistema inmunitario como del metabolismo energético, estableciendo una estrecha relación con la obesidad y la diabetes tipo 2<sup>2,11</sup>. Por un lado, tiene un efecto protector al fortalecer la barrera intestinal, reduciendo la translocación bacteriana y la inflamación crónica de bajo grado, además de modular la respuesta inmunitaria mediante la promoción de células B reguladoras y la producción de interleucina 10, contribuyendo a mejorar la sensibilidad a la insulina<sup>1,12</sup>. Sin embargo, en modelos

murinos se ha demostrado un efecto obesogénico al potenciar la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, favoreciendo la hiperinsulinemia y la lipogénesis periférica. De manera paralela, esta misma activación parasimpática incrementa la secreción de ghrelina en el estómago, lo que conduce a hiperfagia y mayor ganancia de peso corporal<sup>2</sup>. Finalmente, el exceso de insulina y el aumento en la ingesta calórica contribuyen a la acumulación de grasa hepática y abdominal, así como al desarrollo de resistencia a la insulina. Estos hallazgos, descritos principalmente en modelos murinos, sugieren

que el acetato puede actuar como un mediador entre la microbiota intestinal, el sistema nervioso y el metabolismo energético; sin embargo, en los humanos su impacto aún se considera dependiente del contexto metabólico y de la composición dietaria<sup>11</sup>.

El propionato es un SCFA producido principalmente por la fermentación de fibras dietéticas no digeribles, como la inulina, los arabinosilanos, las pectinas y los almidones resistentes. Su síntesis ocurre fundamentalmente a través de la vía del succinato y en menor medida mediante las rutas del acrilato y del propanodiol<sup>7,13</sup>. Una vez generado, el propionato puede ser utilizado localmente por los colonocitos en la gluconeogénesis intestinal mediante la activación del receptor FFAR3 (GPR41), o ser transportado al hígado a través de la vena porta, donde contribuye a la gluconeogénesis hepática<sup>10,13</sup>. Desde una perspectiva clínica, diversos ensayos han mostrado que el propionato ejerce efectos metabólicos protectores al estimular la secreción de las hormonas intestinales GLP-1 y PYY, lo que se asocia con una reducción en la ganancia de peso y una disminución de la grasa abdominal y hepática, además de prevenir la resistencia a la insulina<sup>6,7,9</sup>. También presenta propiedades antiinflamatorias, al reducir la liberación de citocinas proinflamatorias como la interleucina-8 y el factor de necrosis tumoral alfa por los neutrófilos, modulando así la respuesta inmunitaria innata<sup>6,7</sup>.

El butirato es un SCFA sintetizado principalmente por bacterias intestinales a partir de hidratos de carbono no digeribles a través de la vía de la acetil-CoA. Representa la principal fuente energética de los colonocitos y cumple funciones esenciales en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y metabólica<sup>14</sup>. Entre sus acciones destacan el refuerzo de la barrera epitelial, la producción de mucinas y de péptidos antimicrobianos, y la modulación de la inmunidad mediante la promoción de células T reguladoras y la inhibición de vías proinflamatorias, como el factor nuclear kappa B<sup>7,13</sup>.

El butirato ha demostrado tener efectos relevantes en el sobrepeso y la obesidad, principalmente en ensayos clínicos en población pediátrica con obesidad, en los que se reportó que la suplementación con este metabolito redujo el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura y los niveles de insulina en ayunas, mejorando así la resistencia a la insulina<sup>15</sup>. En modelos animales se ha observado que el butirato previene el aumento de peso inducido por dietas hipercalóricas, estimula la termogénesis mediante el pardeamiento del tejido adiposo blanco y aumenta el gasto energético; estos efectos son mediados en gran parte por su capacidad de actuar como modulador

epigenético a través de la inhibición de las desacetilasas de histonas<sup>15,16</sup>.

Adicionalmente, en ratones con disbiosis inducida por restricción de sueño, el butirato restauró la integridad de la barrera intestinal, redujo la inflamación en el tejido adiposo y mejoró la oxidación de ácidos grasos en el tejido adiposo marrón, favoreciendo el control metabólico<sup>16</sup>. En los humanos, la presencia de bacterias productoras de butirato, como *Coprococcus* y *Oscillibacter*, se ha asociado con mayor sensibilidad a la insulina y menor prevalencia de alteraciones en la glucosa, independientemente del índice de masa corporal<sup>17</sup>.

En conjunto, los SCFA actúan como metabolitos inmunometabólicos clave, capaces de modular tanto la inflamación crónica de bajo grado típica de la obesidad como los parámetros metabólicos centrales en la resistencia a la insulina y las enfermedades cardiometabólicas<sup>1,6,16</sup>.

## N-óxido de trietilamina

El TMAO es un metabolito derivado de nutrientes de la dieta cuya formación depende directamente de la acción del microbioma intestinal. Se ha demostrado que la microbiota es indispensable para su producción, ya que la supresión bacteriana con antibióticos de amplio espectro reduce de manera drástica sus niveles circulantes, efecto que se revierte tras la recolonización intestinal<sup>18,19</sup>. El proceso comienza en el intestino, donde compuestos como la colina, la betaína, la L-carnitina, la fosfatidilcolina y la gamma-butirotbetaína, provenientes principalmente de alimentos de origen animal (carne roja, pescado, huevos y lácteos), son metabolizados por bacterias en trimetilamina (TMA). Posteriormente, la TMA es absorbida por la circulación portal y convertida en TMAO en el hígado mediante enzimas monooxigenasas dependientes de flavina (FMO), principalmente FMO3<sup>18</sup>.

Diversas bacterias intestinales de los filos Firmicutes y Proteobacteria tienen la capacidad de generar TMA a partir de colina, utilizando enzimas clave como la colina TMA-licasa, la carnitina monooxigenasa y la betaína reductasa<sup>20</sup>. Este conjunto de rutas metabólicas convierte al microbioma intestinal en un regulador esencial de los niveles de TMAO en el hospedero.

Se ha descrito que la presencia de concentraciones elevadas de TMAO se asocia con obesidad y síndrome metabólico<sup>18,21</sup>. Esto se debe a que favorecen un estado inflamatorio sistémico de bajo grado y alteran la homeostasis de los lípidos y de la glucosa, promoviendo la resistencia a la insulina<sup>21</sup>. Los mecanismos propuestos incluyen la activación de vías proinflamatorias como el

factor nuclear kappa B, la sobreexpresión de citocinas como la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa, y la disfunción endotelial, procesos que contribuyen a complicaciones cardiovasculares vinculadas a la obesidad<sup>18,19</sup>.

La evidencia en modelos animales respalda estas observaciones, pues la suplementación con TMAO o con sus precursores acelera la aterosclerosis y potencia la agregación plaquetaria, mientras que la inhibición selectiva de la colina TMA-liasa atenúa estos efectos<sup>19</sup>. Sin embargo, la respuesta puede variar según el precursor dietético. Por ejemplo, en ratones con dietas ricas en L-carnitina se detectaron niveles altos de TMAO plasmático, pero no siempre aumentó la aterosclerosis, lo que sugiere un papel modulador tanto de la dieta como de la composición microbiana<sup>18</sup>.

En pacientes con obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2 y enfermedades cardiovasculares se han encontrado niveles elevados de TMAO, lo cual contribuye a la inflamación crónica, el deterioro metabólico y un mayor riesgo cardiometabólico<sup>21</sup>. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la disbiosis intestinal y la mayor permeabilidad epitelial presentes en estos estados metabólicos favorecen la proliferación de bacterias productoras de TMA y la translocación bacteriana, manteniendo un círculo vicioso de inflamación e inmunodisfunción<sup>18,21</sup>.

Actualmente se investigan diferentes estrategias para modular la producción de TMAO a partir del microbioma, incluyendo dietas con menor consumo de carne roja y productos animales, la utilización de probióticos que compitan con bacterias productoras de TMA y el desarrollo de inhibidores selectivos de la colina-TMA liasa. Estas aproximaciones se perfilan como alternativas prometedoras para reducir el impacto del TMAO en la obesidad, la resistencia a la insulina y las complicaciones cardiovasculares asociadas<sup>19-21</sup>.

## Metabolitos del triptófano

A diferencia de los SCFA y del TMAO, los metabolitos derivados del triptófano han recibido menor atención, aunque en los últimos años se ha demostrado su importancia en la homeostasis intestinal y metabólica<sup>21,22</sup>. El triptófano es un aminoácido esencial que debe obtenerse a través de la dieta, principalmente de alimentos como carnes, pescados, huevos y frutos secos. Aunque la mayor parte se absorbe en el intestino delgado, una fracción alcanza el colon, donde la microbiota lo transforma en indol y múltiples derivados indólicos, entre ellos ácido indolacético, ácido indolpropiónico, ácido indoláctico, ácido indolacrílico, indolacetaldehído,

triptamina y escatol<sup>22-24</sup>. Estos metabolitos ejercen funciones clave en el sistema inmunitario del hospedero. Por un lado, refuerzan la barrera epitelial intestinal al estimular la diferenciación de células caliciformes y la producción de moco, lo que disminuye la permeabilidad intestinal y reduce la inflamación crónica característica de la obesidad y de la diabetes *mellitus* tipo 2<sup>22,24,25</sup>. Además, al unirse al receptor de hidrocarburos arílicos en células inmunitarias como los linfocitos T y las células dendríticas, regulan tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Una baja disponibilidad de ligandos derivados del triptófano se ha vinculado con inflamación intestinal persistente y enfermedades crónicas de bajo grado<sup>22,23,25</sup>.

El indol estimula la secreción de GLP-1 en las células enteroendocrinas L, lo que favorece la liberación de insulina, disminuye el apetito y retrasa el vaciamiento gástrico, contribuyendo a mejorar la sensibilidad a la insulina y el control del peso corporal<sup>26,27</sup>. Por su parte, el ácido indolpropiónico actúa como antioxidante, reduciendo el estrés oxidativo y protegiendo frente a complicaciones metabólicas asociadas a obesidad y diabetes *mellitus* tipo 2<sup>4,22,27</sup>. Los metabolitos del triptófano representan un puente entre la dieta, el microbioma y el inmunometabolismo. Su capacidad para modular la inflamación, reforzar la barrera intestinal y mejorar la homeostasis energética proporciona evidencia emergente para la prevención de la obesidad y la diabetes *mellitus* tipo 2<sup>24,22,27</sup>.

## Ácidos biliares

Los ácidos biliares son moléculas anfipáticas que contienen regiones hidrófilas e hidrófobas, lo que les permite formar micelas en el intestino delgado para facilitar la solubilización, la absorción o la excreción de lípidos dietarios<sup>28</sup>. Además de su función en la digestión de las grasas y el mantenimiento del equilibrio del colesterol, los ácidos biliares también actúan como moléculas señalizadoras al interactuar con receptores nucleares y de membrana, entre ellos el receptor farnesoide X (FXR), los receptores activados por proliferadores de peroxisomas, el receptor 5 acoplado a proteína G (TGR5), el receptor de vitamina D y el receptor de hormona tiroidea<sup>29,30</sup>. A través de estos mecanismos, los ácidos biliares influyen en la homeostasis energética, la sensibilidad a la insulina y la inflamación sistémica, pudiendo regular la fisiopatología del sobrepeso, la obesidad y la diabetes *mellitus* tipo 2<sup>28,31</sup>.

En condiciones normales, la mayor parte de los ácidos biliares secretados en la bilis son reabsorbidos en



el íleon distal mediante la circulación portal, mientras que un pequeño porcentaje alcanza el colon, donde la microbiota intestinal transforma los ácidos biliares primarios en secundarios mediante reacciones de desconjugación y dihidroxilación<sup>31</sup>. Estos metabolitos secundarios, como el ácido desoxicólico (DCA) y el ácido litocólico (LCA), además de participar en el metabolismo lipídico, también actúan como moduladores de la respuesta inmunitaria y del metabolismo de la glucosa<sup>28,31</sup>. Se ha demostrado que tanto el DCA como el LCA pueden afectar la integridad de la barrera epitelial, lo que facilita el paso de componentes bacterianos como el lipopolisacárido, el peptidoglicano y la flagelina hacia el torrente sanguíneo u otros tejidos, donde inducen respuestas inmunitarias y favorecen la inflamación sistémica<sup>28,32</sup>.

La síntesis de ácidos biliares se lleva a cabo mediante dos rutas: la vía clásica, iniciada por la colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilasa, y la vía alterna, mediada por la estero 27-hidroxilasa<sup>31</sup>. Los principales productos de estas rutas son el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico, que posteriormente se conjugan con glicina o taurina para formar sales biliares almacenadas en la vesícula biliar. Tras la ingesta de alimentos, la colecistocinina induce la liberación de ácidos biliares primarios en el duodeno proximal, donde favorecen la digestión de las grasas, la absorción de nutrientes, la regulación metabólica y la protección de la barrera mucosa<sup>28,31,32</sup>.

Cerca del 95% de los ácidos biliares se reabsorbe en el íleon distal mediante el transportador apical dependiente de sodio y se reincorpora a la circulación enterohepática; el 5% restante alcanza el colon, donde la microbiota intestinal interviene en su transformación<sup>28,29</sup>.

El equilibrio entre ácidos biliares primarios y secundarios es esencial para la salud del hospedero, ya que su alteración se relaciona con múltiples patologías. Factores como la dieta, el uso constante de antibióticos, la composición microbiana y las condiciones locales pueden modificar este balance. Por ejemplo, la infección por *Clostridioides difficile* suele ocurrir tras la depleción de la microbiota intestinal por antibióticos, lo que impide la conversión de ácidos biliares primarios a secundarios<sup>33</sup>. Los estudios han demostrado que ciertos ácidos biliares favorecen la germinación de esporas de *C. difficile*, mientras que otros ácidos biliares secundarios inhiben su crecimiento. De forma similar, en la enfermedad inflamatoria intestinal se observa un aumento de ácidos biliares primarios y una disminución de ácidos biliares secundarios, lo que potencia la inflamación crónica de la mucosa<sup>32,33</sup>.

El desbalance en el metabolismo de los ácidos biliares también se asocia con cáncer gastrointestinal, en

particular con cáncer colorrectal y hepatocelular<sup>29</sup>. Esto se debe a que los ácidos biliares secundarios, especialmente el DCA y el LCA, son más hidrófobos y, por tanto, más capaces de desestabilizar las membranas celulares e inducir daño celular. Además, el DCA puede degradar directamente a p53, mientras que ambos compuestos favorecen la generación de especies reactivas de oxígeno, contribuyendo a la carcinogénesis. Asimismo, la desconjugación de ácidos biliares ligados a taurina produce sulfuro de hidrógeno, un potente carcinógeno<sup>28,29</sup>.

Pese a estas asociaciones, los ácidos biliares también representan potenciales dianas terapéuticas. Su papel en la regulación metabólica e inmunitaria ha despertado interés en diversas áreas, pues los ensayos clínicos con probióticos han mostrado un aumento en la producción de ácidos biliares acompañado de una reducción en marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y el factor de necrosis tumoral alfa. Además, la modulación de la señalización por vía del FXR se está explorando actualmente como estrategia para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis no alcohólica<sup>30,31</sup>. Por otro lado, se ha observado que el LCA activa de manera selectiva el receptor de vitamina D, induciendo la expresión del citocromo P450 CYP3A, que metaboliza el LCA en derivados menos tóxicos, lo cual podría explicar el efecto protector de la vitamina D frente al cáncer colorrectal<sup>30,31</sup>. Finalmente, la evidencia emergente indica que los ácidos biliares no solo cumplen una función digestiva, sino que también participan de manera activa modulando procesos inflamatorios y metabólicos relevantes en el desarrollo de obesidad y de diabetes *mellitus* tipo 2, pues a través de la activación de FXR y TGR5 los ácidos biliares regulan la secreción de hormonas intestinales como el GLP-1 y el PYY, que modulan el apetito, la secreción de insulina y el gasto energético, constituyendo un puente entre la microbiota intestinal y el metabolismo sistémico<sup>27,31</sup>.

## Poliaminas

Las poliaminas, como la putrescina, la espermidina y la espermina, son moléculas policatiónicas no proteicas presentes en altas concentraciones en los organismos vivos, donde participan en procesos fundamentales como la regulación génica, la proliferación y la diferenciación celulares, la modulación enzimática y la respuesta al estrés celular<sup>34</sup>. Estas moléculas provienen tanto de la dieta (absorbidas principalmente en el intestino delgado) como de la síntesis microbiana en el colon.

En este último caso, enzimas como la ornitina descarboxilasa convierten la ornitina en putrescina, que posteriormente se transforma en espermidina y espermina. Una vez formadas, las poliaminas pueden entrar en la circulación a través de la vena porta o ser secretadas por el árbol biliar, contribuyendo a mantener la reserva circulante y tisular<sup>35</sup>.

En el contexto metabólico, las poliaminas tienen múltiples efectos benéficos. Entre ellos, fortalecen la barrera intestinal, poseen propiedades antioxidantes, reducen la liberación de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 6, y aumentan la resistencia al estrés oxidativo, lo que puede contribuir tanto a la longevidad como a la prevención de la inflamación crónica asociada a la obesidad<sup>36,37</sup>. Los estudios epidemiológicos han mostrado que una mayor ingesta de espermidina se asocia con menor riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular y con mayor expectativa de vida<sup>38</sup>. Además, su precursor, la S-adenosilmetionina, participa en la metilación del ADN, proceso que se considera un marcador del envejecimiento biológico y que también se encuentra alterado en la obesidad y la resistencia a la insulina<sup>35,38</sup>.

Sin embargo, un exceso de poliaminas puede tener efectos adversos. En la obesidad y el sobrepeso, los niveles elevados de poliaminas pueden contribuir al estrés oxidativo y a la proliferación celular descontrolada, creando un ambiente inflamatorio propicio para el desarrollo de resistencia a la insulina y patologías asociadas<sup>35</sup>. Asimismo, en el cáncer, los tumores activan la vía biosintética de las poliaminas para sostener su rápido crecimiento y crear un microambiente favorable a la progresión tumoral<sup>39</sup>. De hecho, se han estudiado estrategias terapéuticas, como la restricción dietética de poliaminas o el uso de inhibidores de la ornitina descarboxilasa (como la eflornitina), para limitar su disponibilidad en el microambiente tumoral. Sin embargo, los resultados aún no son concluyentes, pues las células malignas pueden captar poliaminas exógenas producidas por la microbiota o aportadas por la dieta<sup>37,39</sup>. Además, en la obesidad y el sobrepeso, la modulación de poliaminas podría reducir la inflamación crónica, mejorar la función inmunitaria y disminuir el riesgo de comorbilidad metabólica y cardiovascular<sup>36-38</sup>.

## **Aminoácidos de cadena ramificada**

De los veinte aminoácidos que conforman las proteínas humanas, nueve son esenciales porque el organismo no puede sintetizarlos y deben obtenerse de la dieta. Entre ellos destacan los aminoácidos de cadena

ramificada (BCAA, *branched chain aminoacids*), como la leucina, la isoleucina y la valina, que cumplen un papel clave en el metabolismo energético y en la señalización celular, regulando procesos como la síntesis de glucosa, lípidos y proteínas a través de la activación de la vía mTOR<sup>40</sup>. Además, los BCAA son indispensables para mantener el metabolismo de las células inmunitarias activadas, como las células T, por lo que se vinculan directamente con la regulación inmunometabólica<sup>41</sup>.

Se ha demostrado que unas concentraciones elevadas de BCAA en plasma se asocian con resistencia a la insulina y un mayor riesgo de complicaciones metabólicas<sup>42</sup>. Estos aminoácidos pueden actuar como biomarcadores tempranos de disfunción metabólica, ya que sus niveles aumentados se detectan incluso antes del desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2<sup>42,43</sup>. Asimismo, se ha demostrado que los BCAA participan en la activación de vías inflamatorias, contribuyendo al estado proinflamatorio crónico característico de la obesidad y potenciando la progresión hacia enfermedades metabólicas<sup>43</sup>.

La microbiota intestinal también desempeña un papel relevante en la regulación de los BCAA. Los estudios metagenómicos han mostrado que las personas con obesidad presentan un mayor potencial para producir estos aminoácidos, junto con menores rutas de degradación<sup>42,43</sup>. Este desequilibrio favorece la acumulación de BCAA circulantes y se correlaciona con disfunción metabólica, resistencia a la insulina y mayor producción de aminoácidos aromáticos, lo que agrava el riesgo de complicaciones metabólicas<sup>44</sup>.

En conjunto, la evidencia indica que los BCAA no solo son nutrientes esenciales, sino también mediadores en la inmunidad del metabolismo, ya que su desbalance puede contribuir a la inflamación crónica y a la resistencia a la insulina, consolidándose como posibles dianas terapéuticas para modular el riesgo cardiometabólico en estas condiciones<sup>42,44</sup>.

## **Vitaminas bacterianas**

Las vitaminas pueden obtenerse de la dieta o ser sintetizadas por la microbiota intestinal. Entre ellas, destacan la vitamina K2 y la mayoría de las vitaminas del grupo B, como la tiamina (B1), la riboflavina (B2), la niacina (B3), el ácido pantoténico (B5), la piridoxina (B6), la biotina (B7), el folato (B9) y la cobalamina (B12)<sup>45</sup>. Mientras que las vitaminas dietéticas se absorben principalmente en el intestino delgado, las de origen microbiano pueden ser absorbidas en el colon, contribuyendo a la reserva vitamínica del hospedero y al mantenimiento de la homeostasis metabólica<sup>5,45</sup>.

La síntesis bacteriana de riboflavina (B2) tiene una relevancia particular, ya que genera el metabolito 5-OP-RU, que es presentado por la molécula MR1 (proteína relacionada con el complejo principal de histocompatibilidad de clase I) y activa las células T asociadas a la mucosa, promoviendo funciones inmunitarias efectoras<sup>34,44</sup>. Sin embargo, otros metabolitos, como el 6-formilpterin (derivado del folato), pueden competir con 5-OP-RU e inhibir esta activación<sup>45</sup>. Este equilibrio sugiere que la disponibilidad de vitaminas B microbianas no solo influye en el metabolismo energético, sino también en la regulación de la inmunidad de las mucosas<sup>44</sup>.

En estados de obesidad y sobrepeso, la capacidad de la microbiota intestinal para sintetizar vitaminas B parece alterarse<sup>46</sup>. En ratones con obesidad, incluyendo alimentados con dietas altas en grasas, se ha observado una reducción significativa en la abundancia de rutas y enzimas asociadas a la síntesis de vitamina B12<sup>5,34</sup>. Este déficit se correlaciona con mayor resistencia a la insulina y con un perfil metabólico deteriorado, lo que resalta la importancia de mantener una microbiota funcional<sup>45</sup>. En contraste, las dietas ricas en fibra promueven la síntesis bacteriana de vitaminas B, lo que se asocia con mejoría en los parámetros metabólicos y en la modulación de la respuesta inmunitaria<sup>5,34</sup>.

Por otro lado, se ha demostrado que las células T asociadas a la mucosa adquieren un perfil proinflamatorio en la obesidad, tanto en el tejido adiposo como en el intestino. Su activación, mediada en parte por el metabolito 5-OP-RU de la síntesis de vitamina B2, favorece la polarización de macrófagos hacia un fenotipo M1 proinflamatorio y contribuye a la disbiosis intestinal, la pérdida de integridad epitelial y la resistencia a la insulina<sup>44</sup>.

En conjunto, la evidencia sugiere que la síntesis microbiana de vitaminas B desempeña un papel clave en la interacción de microbiota, metabolismo y respuesta inmunitaria. Su alteración en la obesidad no solo contribuye a déficits vitamínicos funcionales, sino que también potencia la inflamación y la resistencia a la insulina, consolidando su importancia como diana terapéutica en el manejo del sobrepeso, la obesidad y la diabetes *mellitus* tipo 2<sup>5,34,44</sup>.

## Conclusiones

En México, las enfermedades metabólicas y la obesidad siguen en aumento, se ubican entre las primeras causas de morbilidad y las estrategias

terapéuticas siguen siendo limitadas. Es indispensable la identificación de nuevas dianas terapéuticas, y varias de ellas podrían encontrarse en metabolitos microbianos. Los efectos reguladores de moléculas como el TMAO, las poliaminas, las vitaminas bacterianas y otras, están emergiendo como una posibilidad que no solo sería capaz de mediar la obesidad y la diabetes, a través de mecanismos inmunorreguladores, sino también de representar un nexo que aún está en el campo exploratorio en las conductas obesogénicas, las decisiones dietarias y la condición de salud de los individuos.

## Limitaciones

Como limitaciones de esta revisión se encuentra que la mayor parte de la literatura publicada se centra en el metaboloma de la sangre y el suero. En cambio, las investigaciones recientes resaltan la necesidad de incluir el metaboloma fecal, urinario y salival, ya que no siempre se correlacionan entre sí. Analizar un único biofluido puede ofrecer una visión sesgada y conclusiones incompletas. Sumado a ello, existen numerosos factores externos que influyen sobre el microbioma intestinal y sobre los metabolitos derivados de él. Por lo tanto, se requieren estudios adicionales que analicen los resultados en función de estos factores.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

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

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

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

**Referencias**

- Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:261-73.
- Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- $\beta$ -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 2016;534:213-7.
- Sasidharan Pillai S, Gagnon CA, Foster C, Ashraf AP. Exploring the gut microbiota: key insights into its role in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109:2709-19.
- Jiang Z, He L, Li D, Zhuo L, Chen L, Shi RQ, et al. Human gut microbial aromatic amino acid and related metabolites prevent obesity through intestinal immune control. *Nat Metab*. 2025;7:808-22.
- Grant ET, Parrish A, Boudaud M, Hunewald O, Hirayama A, Ollert M, et al. Dietary fibers boost gut microbiota-produced B vitamin pool and alter host immune landscape. *Microbiome*. 2024;12:179.
- Teddlind S, Westberg F, Kjerrulf M, Vidal A. Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: a study with relevance to inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13:2826-32.
- Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017;19:29-41.
- den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54:2325-40.
- Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zac-Varghese SE, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*. 2015;64:1744-53.
- De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*. 2014;156:84-96.
- Sun C, Li A, Wang H, Ma J, Hou J. Positive regulation of acetate in adipocyte differentiation and lipid deposition in obese mice. *Nutrients*. 2023;15:3736.
- Daïen CI, Pinget GV, Tan J, Macia L, Moser M. Gut-derived acetate promotes B10 cells with anti-inflammatory effects. *JCI Insight*. 2021;6:e144156.
- Reichardt N, Duncan SH, Young P, Belenguer A, McWilliam Leitch C, Scott KP, et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J*. 2014;8:1323-35.
- Siddiqui MT, Cresci GAM. The immunomodulatory functions of butyrate. *J Inflamm Res*. 2021;14:6025-41.
- Coppola S, Nocerino R, Paparo L, Bedogni G, Calignano A, Di Scala C, et al. Therapeutic effects of butyrate on pediatric obesity: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2244912.
- Gao T, Wang Z, Dong Y, Cao J, Lin R, Wang X, et al. Butyrate ameliorates insufficient sleep-induced intestinal mucosal damage in humans and mice. *Microbiol Spectr*. 2022;10:e02000-22.
- Cui J, Ramesh G, Wu M, Jensen E, Crago O, Bertoni AG, et al. Butyrate-producing bacteria and insulin homeostasis: The Microbiome and Insulin Longitudinal Evaluation Study (MILES). *Diabetes*. 2022;71:2438-53.
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19:576-85.
- Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, Levison BS, Zhu W, Org E, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell*. 2015;163:1585-95.
- Romano KA, Martínez-del Campo A, Kasahara K, Chittim CL, Vivas EI, Amador-Noguez D, et al. Metabolic, epigenetic, and transgenerational effects of gut bacterial choline consumption. *Cell Host Microbe*. 2017;22:279-90.e7.
- Barrea L, Annunziata G, Muscogiuri G, Laudisio D, Di Somma C, Maisto M, et al. Trimethylamine N-oxide, Mediterranean diet, and nutrition in healthy, normal-weight adults: also a matter of sex? *Nutrition*. 2019;62:7-17.
- Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23:716-24.
- Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nat Commun*. 2018;9:3294.
- Gao K, Mu C, Farzi A, Zhu W. Tryptophan metabolism: a link between the gut microbiota and brain. *Adv Nutr*. 2020;11:709-23.
- Gao J, Xu K, Liu H, Liu G, Bai M, Peng C, et al. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:13.
- Chimerel C, Emery E, Summers DK, Keyser U, Gribble FM, Reimann F. Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine L cells. *Cell Rep*. 2014;9:1202-8.
- Krishnan S, Ding Y, Saedi N, Choi M, Sridharan GV, Sherr DH, et al. Gut microbiota-derived tryptophan metabolites modulate inflammatory response in hepatocytes and macrophages. *Cell Rep*. 2018;23:1099-111.
- Sinha SR, Haileselassie Y, Nguyen LP, Tropini C, Wang M, Becker LS, et al. Dysbiosis-induced secondary bile acid deficiency promotes intestinal inflammation. *Cell Host Microbe*. 2020;27:659-70.e5.
- Chiang JYL. Bile acid receptors FXR and TGR5 signaling in fatty liver diseases and therapy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020;318:G554-73.
- Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, Auwerx J, Schoonjans K. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:678-93.
- Larabi AB, Masson HLP, Bäuml AJ. Bile acids as modulators of gut microbiota composition and function. *Gut Microbes*. 2023;15:2172671.
- Lu J, Fan X, Lu L, Yu Y, Markiewicz E, Little JC, et al. *Limosilactobacillus reuteri* normalizes blood-brain barrier dysfunction and neurodevelopment deficits associated with prenatal exposure to lipopolysaccharide. *Gut Microbes*. 2023;15:2178800.
- Buffie CG, Bucci V, Stein RR, McKenney PT, Ling L, Gobbourne A, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature*. 2015;517:205-8.
- Zabolotneva AA, Kolesnikova IM, Vasiliev IY, Grigoryeva TV, Roumiantsev SA, Shestopalov AV. The obesogenic gut microbiota as a crucial factor defining the depletion of predicted enzyme abundance for vitamin B12 synthesis in the mouse intestine. *Biomedicine*. 2024;12:1280.
- Miller-Fleming L, Olin-Sandoval V, Campbell K, Ralser M. Remaining mysteries of molecular biology: the role of polyamines in the cell. *J Mol Biol*. 2015;427:3389-406.
- Madeo F, Eisenberg T, Pietrocola F, Kroemer G. Spermidine in health and disease. *Science*. 2018;359:eaan2788.
- Pegg AE. Functions of polyamines in mammals. *J Biol Chem*. 2016;291:14904-12.
- Kiehl S, Pechlaner R, Willeit P, Notdurfter M, Paulweber B, Willeit J, et al. Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population-based study. *Am J Clin Nutr*. 2018;108:371-80.
- Casero RA, Murray Stewart T, Pegg AE. Polyamine metabolism and cancer: treatments, challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:681-95.
- Wolfson RL, Sabatini DM. The dawn of the age of amino acid sensors for the mTORC1 pathway. *Cell Metab*. 2017;26:301-9.
- Ananieva EA, Powell JD, Hutson SM. Leucine metabolism in T cell activation: mTOR signaling and beyond. *Adv Nutr*. 2016;7:798S-805S.
- Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab*. 2009;9:311-26.
- Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med*. 2011;17:448-53.
- Toubal A, Koval J, Bahri R, Huang C, Meriem Z, Le Gall M, et al. Mucosal-associated invariant T cells promote inflammation and intestinal dysbiosis leading to metabolic dysfunction during obesity. *Nat Commun*. 2020;11:2715.
- Wan Z, Zheng J, Zhu Z, Sang L, Zhu J, Luo S, et al. Intermediate role of gut microbiota in vitamin B nutrition and its influences on human health. *Front Nutr*. 2022;9:1031502.
- Belda E, Volland L, Tremaroli V, Falony G, Adriouch S, Assmann KE, et al. Impairment of gut microbial biotin metabolism and host biotin status in severe obesity: effect of biotin and prebiotic supplementation on improved metabolism. *Gut*. 2022;71:2463-80.

# Rituximab como opción en el tratamiento del pénfigo vulgar refractario: reporte de caso

## *Rituximab, an option in refractory pemphigus vulgaris: case report*

José L. Zaldivar-Fujigaki<sup>1\*</sup>, Diana E. Fernández-Madinaveitia<sup>2</sup>, Emmanuel Cazarin-López<sup>3</sup>  
y Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Dermatología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado; <sup>2</sup>Servicio de Dermatología, Hospital General de Zona No. 1A Los Venados, Instituto Mexicano del Seguro Social; <sup>3</sup>Centro de Ciencias de la Complejidad, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México

### Resumen

El pénfigo vulgar constituye el 80% de los pénfigos. Se caracteriza por la presencia de ampollas flácidas, zonas de desepitelización y signo de Nikolsky positivo, acompañado de intenso dolor. Presentamos el caso de un paciente de 43 años con pénfigo vulgar que presenta un cuadro clínico característico. Se realizó el diagnóstico por medio de la clínica y la biopsia, y se le dio tratamiento inicial con prednisona, con evolución irregular, que ameritó tres hospitalizaciones, siendo tratado en la última con una combinación de rituximab y prednisona, con lo que presentó una mejoría clínica del 100%, la cual se mantuvo después de 1 año de seguimiento.

**Palabras clave:** Pénfigo vulgar. Rituximab. Prednisona.

### Abstract

*Pemphigus vulgaris constitutes 80% of pemphigus. It is characterized by the presence of flaccid blisters, areas of erosive lesions, and Nikolsky sign, accompanied by intense pain. We present the case of a 43-year-old male patient with pemphigus vulgaris with a characteristic clinical case. The diagnosis was made based on clinical findings and biopsy, and the patient was initially treated with prednisone, with an irregular evolution, that required three hospitalizations, being treated in the last one with a combination of rituximab and prednisone, and a clinical improvement of 100% maintained over a year after the follow-up.*

**Keywords:** Pemphigus vulgaris. Rituximab. Prednisone.

#### \*Correspondencia:

José L. Zaldivar-Fujigaki  
E-mail: jl\_fujigaki@hotmail.com  
2696-6867 / © 2025 Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 01-09-2025

Fecha de aceptación: 15-10-2025

DOI: 10.24875/IMIDS.M25000059

Disponible en internet: 27-11-2025

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2025;5(4):62-67

[www.IMIDSMexico.com](http://www.IMIDSMexico.com)



## Introducción

El pénfigo es una enfermedad ampollosa de etiología autoinmunitaria que se manifiesta en la piel por la presencia de vesículas, ampollas y lesiones en la cavidad oral. Existen tres grandes tipos de pénfigo: vulgar (subtipo vegetante), foliáceo (subtipo endémico y eritematoso) y nuevas variantes como el paraneoplásico, el pénfigo IgA (inmunoglobulina A) y el herpetiforme<sup>1,2</sup>.

El pénfigo vulgar es el tipo más prevalente, correspondiendo a un 80% de los casos. No tiene distribución geográfica o étnica exclusiva, afecta a ambos sexos con ligero predominio en las mujeres (1.6:1), su frecuencia varía de 0.5 a 3.2 por 100,000 habitantes por año, y presenta una incidencia anual < 0.76<sup>2-4</sup>. En México, la mortalidad es del 8-10%<sup>5</sup>, siendo la neumonía y la sepsis las causas más frecuentes reportadas<sup>2</sup>.

Su etiopatogenia es por autoanticuerpos IgG contra la desmogleína 1 y 3 (50-60%)<sup>6</sup>, mientras que los disparadores son multifactoriales: factores genéticos, ambientales o infecciosos, medicamentos, químicos, alimentos, agentes físicos y estrés<sup>1</sup>.

El diagnóstico se confirma mediante inmunofluorescencia directa o indirecta con depósito de IgG en el espacio intercelular de la epidermis o con anticuerpos antidesmogleína en suero<sup>6</sup>. La presentación clínica es con afección de las mucosas y la piel con ampollas flácidas en zonas de flexión, la cara, la piel cabelluda y las extremidades, con signo de Nikolsky positivo<sup>2,7</sup>.

Tradicionalmente la terapia estándar se ha considerado una combinación de glucocorticoides con inmunosupresores<sup>8</sup>. En caso de falla al tratamiento, la literatura ha descrito otros tipos de terapias, como ciclofosfamida, inmunoglobulina, metotrexato, plasmaféresis o cambio de plasma<sup>9</sup>. En los últimos estudios, la terapia multidroga ha demostrado menores recaídas y la combinación de prednisona y rituximab ha sido igual de eficaz que la terapia tradicional, y con menos efectos adversos<sup>10</sup>.

El objetivo de la presentación de este caso es demostrar la eficacia del rituximab como una opción terapéutica segura en pacientes con pénfigo vulgar resistente a esteroides.

## Caso clínico

Varón de 43 años, fotógrafo, originario de Ciudad del Carmen, Campeche, con antecedente de hepatitis viral a los 14 años, dengue en 2012 y chikungunya en 2014, sin enfermedades crónicas degenerativas ni alergias. Inició su padecimiento en junio de 2018, presentando

múltiples ampollas y vesículas de contenido seroso con halo eritematoso perilesional y afección de la mucosa oral, por lo cual fue ingresado en julio de 2018. Se le realizó biopsia que reportó dermatitis de interfase tipo degeneración vacuolar con acantólisis suprabasal, diagnosticándose pénfigo vulgar paraneoplásico. Se hicieron estudios de extensión para descartar pénfigo paraneoplásico y se estableció el tratamiento con prednisona (60 mg), con lo cual hubo mejoría.

Durante su evolución, presentó una exacerbación del cuadro en noviembre de 2018 con múltiples ampollas diseminadas por todo el cuerpo alternando con costras hemáticas y zonas de desepitelización. Fue tratado por un médico particular con ceftriaxona y valganciclovir (se desconoce la dosis), sin mejoría, por lo cual fue ingresado en enero de 2019 con presencia de leucocitosis (11,270 cel/mm<sup>3</sup>) e infección de tejidos blandos como foco de infección aparente. Se encontró IgM positiva para citomegalovirus, dando manejo por vía oral con valganciclovir (900 mg/día), ciprofloxacino (500 mg/b.i.d.) y aciclovir (400 mg/día). Durante su internamiento cursó con trastorno adaptativo con ansiedad, el cual ameritó manejo médico con lorazepam (2 g/día, oral). Se indicó tratamiento para el pénfigo con prednisona (90 mg/día, oral) y azatioprina (100 mg/día, oral), y ante la falta de respuesta se agregó al manejo inmunoglobulina (90 g; 6 g/8 h, intravenosa). Fue egresado a los 54 días de estancia hospitalaria aún con presencia de algunas lesiones, con el siguiente esquema de tratamiento ambulatorio: betametasona tópica, prednisona (100 mg/día, oral) y azatioprina (150 mg/día, oral). En julio, durante el seguimiento, se inició la reducción del esteroide cada 15 días hasta llegar a 75 mg.

En octubre de 2019 presentó una nueva recaída, manifestándose con una dermatosis diseminada a la piel cabelluda, el tórax, la espalda, los genitales, los glúteos, las cuatro extremidades y las mucosas, caracterizada por múltiples ampollas flácidas, de contenido seroso, las cuales alternaban con zonas de desepitelización, con signo de Nikolsky positivo, sangrado activo y múltiples costras serosas y hemáticas (Fig. 1). Fue hospitalizado y se estableció manejo inicial con prednisona (75 mg/día, oral) y azatioprina (100 mg/día, oral), y se agregó rituximab, dos dosis de 1 g por vía intravenosa, con 7 días de diferencia entre ellas, y al mes se aplicó la tercera dosis (700 mg). Se administró premedicación 30 minutos antes de cada infusión de rituximab, con hidrocortisona (100 mg, intravenosa), paracetamol (1 g, oral) y difenhidramina (20 mg, intravenosa). Durante su internamiento, la afección oftálmica fue tratada con 1 gota cada 4 horas de tobramicina y dexametasona.



**Figura 1.** Imágenes de ingreso en noviembre de 2019, con múltiples zonas de desepitelización, ampollas flácidas y costras serosas y hemáticas.

Se realizó urocultivo, que fue positivo para *Enterococcus* spp.; cultivo de escara, positivo para *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus*; y cultivo de punta de catéter, positivo para *A. baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, manejado con ceftazidima (1 g/t.i.d., intravenosa), ciprofloxacino (400 mg/b.i.d., intravenoso) y clindamicina (900 mg/t.i.d., intravenosa). Se detectó hipopotasemia, que fue tratada con restitución intravenosa; osteopenia, manejada con suplementación de vitamina D por vía oral; y miopatía proximal, que fue tratada con terapia física. A partir de la primera semana posterior al inicio de la terapia biológica, el paciente presentó una rápida reepitelización y se inició la disminución de la dosis de esteroide a los 20 días. Durante la tercera semana tuvo un brote de actividad con Nikolsky positivo que duró 2 días. Posteriormente tuvo una evolución favorable y fue egresado a los 43 días con prednisona (45 mg/día, oral) y azatioprina (100 mg/día, oral). Se le dio seguimiento al mes de su egreso, con mejoría total (Fig. 2), y se disminuyeron la prednisona (40 mg/día, oral) y la azatioprina (75 mg/día, oral).

Se programó para dosis de rituximab, pero por cuestiones de la pandemia de SARS-CoV-2 se suspendió su dosis de continuidad y se le dio seguimiento por videollamada, siendo el último en enero de 2021, reportando el paciente haber padecido COVID-19 en mayo

de 2020, sin presentar complicaciones. Durante el seguimiento se disminuyó de forma gradual la prednisona hasta el momento actual con 5 mg/día por vía oral, sin presentar ninguna recaída de la enfermedad (Fig. 3).

## Resultados

El diagnóstico de pénfigo vulgar se realizó por los antecedentes y la presentación clínica, y apoyado con las características histológicas del paciente, excluyendo otras causas de enfermedad ampollosa como pénfigo paraneoplásico y farmacodermias.

El paciente fue clasificado como pénfigo grave considerando la extensión y el involucro de las mucosas y de la región genital, siendo refractario al tratamiento debido a recaída en un periodo de tiempo corto a pesar del tratamiento con esteroide a dosis elevadas y el uso de medicamentos de segunda línea, como inmunoglobulina intravenosa<sup>11</sup>. El paciente presentó una evolución tórpida con recaídas, por lo cual, en su último internamiento y acorde con los beneficios reportados en la literatura, se decidió realizar una terapia combinada con rituximab y prednisona, logrando una mejoría del 100% de forma rápida y que se mantuvo a lo largo del tiempo, con menor tasa de efectos adversos y mejorando así la calidad de vida del paciente.



**Figura 2.** Consulta a su egreso en enero de 2020, con múltiples zonas de cicatrización que alternan con máculas hiperocrómicas, sin presencia de lesiones.

## Discusión

Tradicionalmente los esteroides han sido la primera línea de tratamiento para el pénfigo vulgar; sin embargo, su uso crónico favorece la presencia de numerosos efectos adversos, como aumento del apetito y del peso, distribución adiposa periabdominal, dispepsia, insomnio, depresión, euforia, confusión, facies cushingoide, mayor riesgo de infecciones, cataratas, glaucoma, osteoporosis, insuficiencia suprarrenal aguda, atrofia de la piel, formación de estrías, miopatía proximal y alteraciones en la cicatrización, la presión arterial y los niveles de glucosa<sup>12</sup>. Varios de estos se presentaron en nuestro paciente disminuyendo su calidad de vida. Por ello, se puede optar por otras opciones terapéuticas, como el uso de rituximab, que se ha reportado con menores efectos adversos y mayor tasa de remisión de la enfermedad<sup>10</sup>.

En los últimos años ha habido numerosas publicaciones sobre el uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal

dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B, como primera línea de tratamiento. El grupo de trabajo sobre enfermedades ampollosas autoinmunitarias de la Academia Europea de Dermatología y Venereología realizó una actualización de sus guías y estableció como manejo de primera línea rituximab (dos infusiones de 1 g con 2 semanas de separación) con o sin prednisona oral (0.5-1 mg/kg al día), o prednisona (0.5-1.5 mg/kg al día) con o sin azatioprina (1-2.5 mg/kg al día) o micofenolato de mofetilo (2 g/día); y como segunda línea, ciclofosfamida (50 mg/día)<sup>11</sup>. El metotrexato y la ciclosporina ya no se recomiendan<sup>11</sup>.

En el contexto mundial de la pandemia, el uso de agentes que disminuyen las células B aumenta el riesgo de infección por COVID-19 en 2.6 veces; sin embargo, los reportes indican que agregar rituximab no eleva la tasa de contagio viral en comparación con el uso de esteroides solos<sup>13</sup>. Por otro lado, el efecto del rituximab puede durar al menos 1 año y hasta 7 años,





**Figura 3.** Última consulta por videollamada en enero de 2021, con algunas zonas de máculas residuales.

y las personas que reciben rituximab pueden tener un curso más prolongado o grave de la enfermedad en comparación con personas sanas, debido a la imposibilidad de la producción de células plasmáticas específicas contra la COVID-19<sup>13</sup>.

La guía propuesta por el grupo de trabajo sobre enfermedades ampollas autoinmunitarias de la Academia Europea de Dermatología y Venereología recomienda que no se suspenda ni se reduzca el tratamiento esteroideo sistémico a menos que haya alguna razón específica para ello, y sugieren reducir la dosis en los pacientes que cursen con COVID-19<sup>14</sup>. Algunos autores han sugerido disminuir la dosis a la mínima efectiva durante la pandemia<sup>15</sup>. En relación con el uso de inmunosupresores, las opiniones son controversiales: mientras algunos recomiendan mantenerlos, otros sugieren suspenderlos en los pacientes con COVID-19 confirmada<sup>14,15</sup>. En cuanto al uso de rituximab en el tratamiento del pénfigo vulgar durante la pandemia de COVID-19, se ha propuesto que se puede posponer de forma temporal para retrasar el pico inmunosupresor durante la mayor incidencia de la pandemia, y se debe de valorar el riesgo-beneficio frente a la terapia inmunosupresora tradicional con esteroides,

así como también considerar el riesgo de la enfermedad frente al riesgo de la terapia con rituximab<sup>14</sup>.

## Conclusión

Podemos concluir que el tratamiento combinado con rituximab y prednisona aumenta la velocidad de curación y con menos efectos adversos que los esteroides, y con un tiempo libre de enfermedad superior a 1 año.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación

humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado del paciente, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

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

## Referencias

1. Salmanpour R, Shahkar H, Namazi MR, Pourazar A, Dowlati Y, Chams-Davatchi C, et al. Epidemiology of pemphigus in south-western Iran: a 10-year retrospective study (1991–2000). *Int J Dermatol*. 2006;45:103-5.
2. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018;66:255-70.
3. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:683-91.
4. Rangel-Gamboa EL, Vega-Memije ME, Campos-Macías P, Pérez L, Martínez G, López R, et al. Pénfigo vegetante: un caso con afección genital exclusiva. *Dermatología CMQ*. 2007;5:158-61.
5. Tirado-Sánchez A, Ponce-Oliviera RM, Montes de Oca-Sánchez G, Hernández M, López F, García R, et al. Pénfigo vulgar: estudio epidemiológico y análisis de posibles factores de riesgo de mortalidad. *Dermatología Rev Mex*. 2006;50:50-3.
6. Ishii N, Maeyama Y, Karashima T, Taniguchi T, Nakama T, Hashimoto T, et al. A clinical study of patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an 11-year retrospective study (1996–2006). *Clin Exp Dermatol*. 2008;33:641-3.
7. Alsaleh QA, Nanda A, Al-Baghli NM, Al-Sabah H, Al-Mutairi N, Al-Ajmi H, et al. Pemphigus in Kuwait. *Int J Dermatol*. 1999;38:351-6.
8. Ruocco E, Baroni A, Wolf R, Ruocco V. Life-threatening bullous dermatoses: pemphigus vulgaris. *Clin Dermatol*. 2005;23:223-6.
9. Popescu IA, Statescu L, Vata D, Toader MP, Patrascu A, Solovastu LG, et al. Pemphigus vulgaris: approach and management. *Exp Ther Med*. 2019;18:5056-60.
10. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. French Study Group on Autoimmune Bullous Skin Diseases. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389:2031-40.
11. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Marinovic B, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venerology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1900-13.
12. Grennan D, Wang S. Steroid side effects. *JAMA*. 2019;322:282.
13. Uzuncakmak TK, Özkoca D, Askin O, Kutlubay Z. Can rituximab be used in the treatment of pemphigus vulgaris during the COVID-19 pandemic? *Dermatol Ther*. 2021;34:e14647.
14. Elmas ÖF, Demirbaş A, Türsen Ü, Atasoy M, Lotti T. Pemphigus and COVID-19: critical overview of management with a focus on treatment choice. *Dermatol Ther*. 2020;33:e14265.
15. Shakshouk H, Daneshpazhooh M, Murrell DF, Lehman JS. Treatment considerations for patients with pemphigus during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:e235-6.