

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

"PAPEL DE LOS BIOMARCADORES INMUNOLÓGICOS EN LAS ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL"

Requisito previo para optar por el Título de Licenciada en Laboratorio Clínico

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Tubón Arcos, Gabriela Belén.

Tutora: PhD. Proaño Pérez, María Elizabeth

Ambato – Ecuador

Julio 2025

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Artículo Científico sobre el tema:

"PAPEL DE LOS BIOMARCADORES INMUNOLÓGICOS EN LAS ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL" desarrollado por Tubón Arcos Gabriela Belén, estudiante de la Carrera de laboratorio clínico, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Julio 2025

LA TUTORA

Firmado electrónicamente por:
MARIA ELIZABETH PROANO PEREZ
Validar únicamente con FirmaEC

.....
PhD. Proaño Pérez, María Elizabeth

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión "**PAPEL DE LOS BIOMARCADORES INMUNOLÓGICOS EN LAS ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL"** como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Ambato, Julio 2025

LA AUTORA



…….....
Tubón Arcos, Gabriela Belén.

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, PhD. Proaño Pérez, María Elizabeth con CC: 1803000569 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**PAPEL DE LOS BIOMARCADORES INMUNOLÓGICOS EN LAS ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL",** Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Julio 2025

LA TUTORA



……

PhD. Proaño Pérez, María Elizabeth

CC: 1803000569

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Tubón Arcos, Gabriela Belén con CC: 1850275593 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**PAPEL DE LOS BIOMARCADORES INMUNOLÓGICOS EN LAS ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL",** Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Julio 2025

LA AUTORA



……

Tubón Arcos, Gabriela Belén
C.C: 1850275593

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: "**PAPEL DE LOS BIOMARCADORES INMUNOLÓGICOS EN LAS ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL"**, de Tubón Arcos Gabriela Belén, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico

Ambato, Julio 2025

Parar su constancia firma

……..……..……..……

PRESIDENTE

...……..……..……..… ..……..……..….

1er Vocal 2 do Vocal

Certificado N°: 1945-400

El, Dr.C. Efraín Velasteguí López. PhD. Director y editor de la revista electrónica "**Anatomía Digital"**, (ISSN 2697-3391) alojada en http://www.anatomiadigital.org

ACREDITA QUE:

El artículo **"Papel de los biomarcadores inmunológicos en las alteraciones de la microbiota intestinal"** evaluado por pares ciegos (doble-blind), que consta de 22 páginas en formato PDF, cuyos autores son: Gabriela Belén Tubón Arcos., & María Elizabeth Proaño Pérez., ha sido aceptado para su publicación en el Vol 8 Num 3. **Medicina & Criminalística,** de Julio - Septiembre 2025.

http://www.anatomiadigital.org

Lo que se hace constar en Ambato 13 de junio de 2025

El Director

Fdo.: Efraín Velasteguí López

DEDICATORIA

A mi madre, Lupe Arcos, quien con su apoyo y ejemplo de mujer me motivó contantemente, su amor y cariño fueron mi impulso a levantarme y no decaer, gracias madre te amo. También a mi hermana Estefanía, quien con su presencia y apoyo me incentivó en cada momento en toda mi formación profesional. Dos mujeres que me hicieron fuerte en todas las circunstancias que se presentaron, gracias.

Tubón Arcos, Gabriela Belén

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por ser la luz que iluminó este viaje académico y haberme rodeado de personas maravillosas para enseñarme a confiar y tener fe en el transitar en cada etapa de mi vida.

A mis padres, por ser mi fuente de superación y aliento. Gracias por confiar en mis capacidades y motivarme a alcanzar mis anhelos.

A la Universidad Técnica de Ambato, por acogerme en esta institución y brindarme la oportunidad de enriquecerme con conocimientos. Agradezco a cada uno de los docentes de la carrera de la Laboratorio Clínico, quienes fueron pieza clave para mi formación como licenciada en esta hermosa área.

A mi tutora la PhD María Elizabeth Proaño, gracias por dedicar su tiempo y compartir su conocimiento para que mi artículo sea motivo de satisfacción y orgullo en esta etapa final de mi formación.

Tubón Arcos, Gabriela Belén

"PAPEL DE LOS BIOMARCADORES INMUNOLÓGICOS EN LAS ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL",

RESUMEN

La composición del microbiota intestinal está relacionada con la modulación de la actividad del sistema inmunológico, sin embargo, ante alteraciones (disbiosis) en dicha composición se ve comprometidas las funciones biológicas y equilibrio bacteriano asociado con patologías como obesidad, cáncer, trastornos inflamatorios e incluso neurológicos, en los que los marcadores inmunológicos permiten una valoración de estos procesos inflamatorios y el estado funcional del microbiota.

PALABRAS CLAVES: MICROBIOTA INTESTINAL; BIOMARCADORES INMUNOLÓGICOS; INMUNITARIA; DISBIOSIS; ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES.

“ROLE OF IMMUNOLOGICAL BIOMARKERS IN THE ALTERATIONS OF THE INTESTINAL MICROBIOTA”

ABSTRACT

The composition of the intestinal microbiota is closely related to the modulation of immune system activity. However, alterations in this composition (dysbiosis) compromise biological functions and bacterial balance and are associated with pathologies such as obesity, cancer, inflammatory disorders, and even neurological conditions. In such cases, immunological markers allow for the evaluation of inflammatory processes and the functional state of microbiota.

KEYWORDS: GUT MICROBIOTA, IMMUNOLOGICAL BIOMARKERS, IMMUNE RESPONSE, DYSBIOSIS INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

1. Introducción

El microbiota intestinal está compuesto por especies propias que colonizan el tracto de la dieta y el ambiente. Su composición está dominada por los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes,* aunque también incluye en menor proporción a *Proteobacteria*, *Actinobacteria* y *Fusobacteria* además de hongos y parásitos (1). Entre las bacterias beneficiosas se encuentran especies como *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus reuteri, Bacillus spp., Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum y Escherichia coli Nissle 1977,* las cuales actúan como probióticos, ayudando a mantener la homeostasis del sistema digestivo (2).

La comunidad microbiana intestinal desempeña un papel esencial en el desarrollo y regulación del sistema inmunitario. Los primeros períodos de colonización microbiana son determinantes para la síntesis de la Inmunoglobulina A (IgA), importante en la neutralización de patógenos y en la protección de la barrera epitelial intestinal (2).

Sin embargo, alteraciones en la composición y funcionalidad del microbiota pueden conducir a un estado de disbiosis, caracterizado por un desequilibrio microbiano que afecta distintas partes del tracto gastrointestinal, incluyendo el estómago, intestino delgado y el colon. Este desequilibrio se ha relacionado con distintas enfermedades como la obesidad, cáncer, trastornos inflamatorios, metabólicos e incluso neurológicos (3).

Los biomarcadores inmunológicos relacionados con el microbiota intestinal son moléculas medibles que permiten evaluar la interacción de estos dos elementos, por lo que son herramientas clave para el diagnóstico, pronóstico y monitoreo de enfermedades inflamatorias intestinales, así como de otros trastornos asociados a estados de disbiosis (4).

Biomarcadores como la Proteína C Reactiva (PCR), interleucinas (IL-6, IL-10, IL17) el factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF-α) permiten evaluar la respuesta inflamatoria intestinal y la alteración del equilibrio microbiano, puesto que su desregulación está vinculada con enfermedades metabólicas y procesos inflamatorios crónicos.

Del mismo modo la calprotectina fecal y la lactoferrina resaltan por su alta especificidad en la detección, particularmente en casos de *Inflammatory Bowel Disease* (IBD*) Crohn's*

Disease e Irritable Bowel Syndrome (IBS) (3) (4). La tipificación y seguimiento de estos biomarcadores mejora el tratamiento y prevención de estas patologías asociadas con el desequilibrio microbiano. El objetivo de esta revisión es analizar como el papel de los biomarcadores inmunológicos pueden utilizarse como marcadores de diagnóstico y herramientas de predicción en respuesta a cambios en el microbiota intestinal.

1.1. Composición y métodos de análisis del microbiota

El microbiota intestinal es una comunidad altamente diversa y dinámica cuya composición varía según la edad, dieta, estado de salud, entorno y uso de medicamentos. En adultos sanos predominan cinco filos bacterianos, principalmente *Firmicutes y Bacteroidetes,* seguidos de *Actinobacteria, Proteobacteria y Verrucomicrobia* (2). Además de bacterias, incluye arqueas, virus (como bacteriófagos), hongos y protozoos, que participan en funciones clave como la digestión, el metabolismo, la defensa frente a patógenos y la modulación inmunológica. Esta comunidad ha evolucionado con el ser humano, alcanzando a superar el número de la diversidad genética del genoma humano (5).

Por otra parte, hace una década se utilizaban métodos laboriosos basados en cultivos para conocer el microbiota humano que se enfocaba en secuenciar el gen completo del ARNr 16S. El uso de este método de cultivo mostraba una capacidad limitada para detectar microorganismos (6). Sin embargo, el método más fiable para conocer la composición y diversidad del microbiota es la metagenómica shotgun, el mismo que ofrece mayor resolución y sensibilidad, para conocer las bacterias existentes en el individuo (7).

No obstante, los proyectos *MetaHit* y el proyecto Microbioma Humano han proporcionado un panorama integral sobre la composición del microbioma en los individuos. Identificando 2172 especies en 12 filos diferentes, con predominancia de *Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria* y *Bacteroides* (7). De estas, 386 especies son

estrictamente anaeróbicas, ubicadas principalmente en las regiones mucosas del tracto gastrointestinal (5) (7).

Además de la secuenciación del gen 16S rRNA y la metagenómica de escopeta *(metagenómica shotgun)* se han desarrollado técnicas complementarias, la metatranscriptómica analiza el ARN mensajero microbiano para identificar genes activos y funciones biológicas en tiempo real, la metaproteómica evalúa proteínas producidas por los microorganismos, proporcionando información sobre los procesos metabólicos y la metabolómica detecta metabolitos como los *Short Chain Fatty Acids* (SCFAs) y neurotransmisores, reflejando la actividad funcional (8) (9). También, la secuenciación del genoma completo (WGS) permite un análisis detallado del contenido genético de cepas microbianas. Métodos como la citometría de flujo y la hibridación fluorescente in situ (FISH) permiten caracterizar y detectar células microbianas específicas, integrando una visión dinámica del microbioma intestinal (7) (10).

1.2. Interacción con el sistema inmunológico

La interacción entre el microbiota intestinal y el sistema inmune es crucial para conservar la homeostasis inmunológica. Las Células Epiteliales Intestinales (CEI) no solo actúan como barrera física, sino que también reconocen y metabolizan Ácidos Grasos De Cadena Corta (AGCC), como el butirato, el propionato y el acetato (9). El butirato estimula la producción del Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF- β) modulando la actividad del sistema inmune activo y favoreciendo la expansión de Células T Reguladoras (Treg), que promueven un entorno antiinflamatorio y tolerogénico.

El butirato también actúa como ligando del receptor nuclear PPAR- γ, en las CEI, induciendo un ambiente hipóxico que favorece el crecimiento de bacterias comensales y limita la proliferación de patógenos como *Salmonella y Shigella*, además de reducir la producción de nitrato y óxido nítrico, fuentes energéticas clave para los anaerobios facultativos (11).

El sistema inmunológico reconoce al microbiota mediante Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRR), como los *Toll-Like Receptor* (TLR) y los *Nod-Like Receptor* (NOD), expresados en células epiteliales intestinales, macrófagos y Células Dendríticas (DC).

Estas últimas capturan antígenos microbianos y los presentan a los linfocitos T vírgenes, induciendo tolerancia inmunológica y contribuyendo a la homeostasis intestinal (2).

La activación de TLR, especialmente TLR4, por Lipopolisacárido (LPS) de bacterias gramnegativas, genera repuestas innatas. Una señalización equilibrada induce citocinas antiinflamatorias como IL-10, mientras que una activación excesiva puede inducir inflamación mediante IL-23, IL-12 y IL-8 (12).

El microbiota también regula la integridad y permeabilidad intestinal mediante la secreción de moco y favoreciendo un equilibrio microbiano saludable. La flagelina bacteriana, reconocida por TLR-5, estimula la producción de Inmunoglobulina A Secretora (sIgA), anticuerpo clave para neutralizar patógenos y previene su adhesión a la mucosa (13).

Por su parte el Tejido Linfoide Asociado al Intestino (GALT) especialmente las placas de Peyer, desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmune intestinal al captar antígenos y diferenciar células B en plasmocitos productores de IgA 14. La sIgA interactúa con células M y de Paneth, fortaleciendo la inmunidad mucosa y permitiendo el transporte de antígenos hacia las células dendríticas. La deficiencia de sIgA se ha asociado con disbiosis intestinal y un deterioro inmunológico, resaltando la importancia del microbiota en la regulación del sistema inmune intestinal **Figura 1** (1) (14) (15).

2. Metodología

El presente estudio se desarrolló a partir de una revisión bibliográfica con el objetivo de fundamentar teóricamente el análisis del papel de los biomarcadores inmunológicos que influyen en las alteraciones del microbiota intestinal. Para alcanzar este fin, se evaluaron estudios relevantes, incluyendo artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis, lo que facilitó una mayor profundización en el conocimiento de la temática abordada. AND, OR y NOT**,** lo que permitió una búsqueda estructurada y específica de la literatura relevante.

Para garantizar la rigurosidad del estudio, se aplicaron criterios de exclusión específicos, descartando aquellas publicaciones que no eran de acceso abierto y aquellas que no

abordaban de manera explícita la relación entre los biomarcadores inmunológicos y las alteraciones en el microbiota intestinal. Esta selección cuidadosa aseguró la pertinencia temática, la calidad científica y la relevancia de los contenidos, fortaleciendo así la construcción de un marco teórico sólido y fundamentado.

3. Resultados y Discusión

En esta sección se presenta los hallazgos más relevantes sobre la relación entre los biomarcadores inmunológicos y la microbiota intestinal. Para facilitar la comprensión, en los resultados se incluye un esquema ilustrativo que refleja los procesos implicados y su valor clínico. La figura abarca una visión general de los mecanismos importantes que se desarrollan bajo condiciones normales como en patológicas.

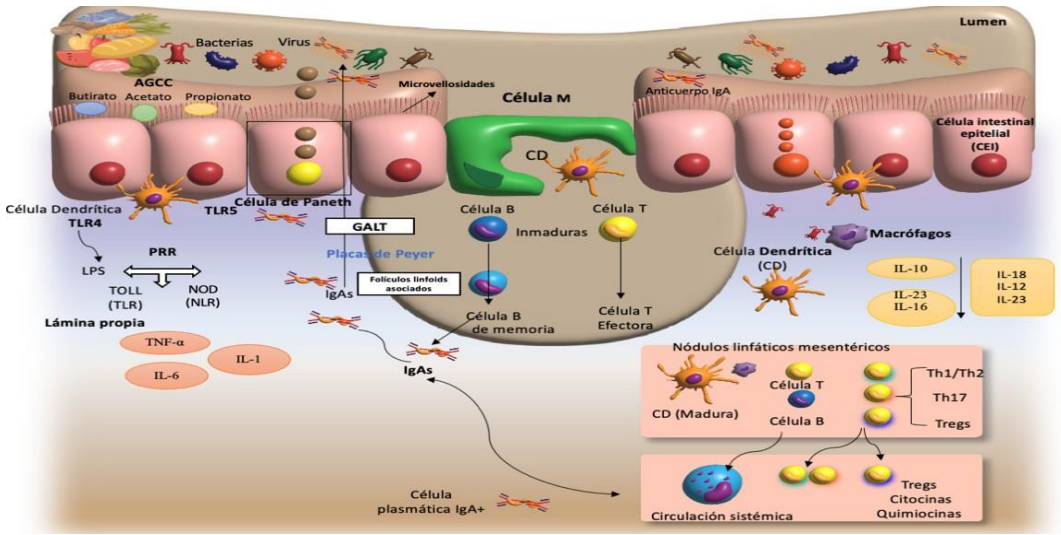


Figura 1. *Interacción e influencia del microbiota intestinal en el sistema inmunológico, Tomado de Álvarez et al. (2021) (14) .*

Como se muestra en la **figura 1** el microbiota intestinal y sus metabolitos, como los AGCC, refuerzan la barrera epitelial al inducir la producción de péptidos antimicrobianos y mantener las uniones celulares (16). En condiciones de disbiosis, el paso de LPS activa

TLR4 en células epiteliales e inmunes, estimulando la producción de TNF-α, IL-1β e IL-6. TLR5 y NLR como NOD también reconocen componentes bacterianos, activando el inflamasoma y liberando IL-1β e IL-18 (17). Estas señales promueven la activación de

células dendríticas, que inducen la diferenciación de linfocitos T hacia perfiles Th17 (por IL-23) o Tregs (por IL-10), y la activación de células B productoras de IgA. Así el microbiota modula la inmunidad adaptativa y preserva la homeostasis intestinal (2) (12) (15).

3.1. Factores que alteran el microbiota intestinal y sus implicaciones inmunológicas.

El microbiota intestinal desempeña un papel crucial en la fisiología en las personas, funcionando como un órgano metabólico esencial. Bajo condiciones homeostáticas, mantiene una relación equilibrada y mutualista con el huésped, contribuyendo a procesos vitales, tales como la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), síntesis de vitaminas y secreción de enzimas digestivas (2) (9).

En la **tabla 1** se observa como los factores internos y externos alteran el equilibrio del microbiota intestinal, así también como la respuesta inmunológica.

Tabla 1. *Factores: microbiota e inmunidad*

Factores		Cambios en el microbiota intestinal	Alteraciones inmunológicas	Citas
Dieta	Almidón resistente	*Bifidobacterium spp.* ↑ *Enterococcus faecium* ↑ *Eubacterium spp.* ↑	IL-10 ↑ Butirato ↑	(3,15,18)
	Ácidos grasos omega 3	*Lactobacillus spp.* ↑ *Roseobacter spp.* ↑ *Bifidobacterium spp.* ↑	TNF-α ↓ IL-6 ↓	
	Dieta alta en grasas	*Helicobacter pylori* ↑ *Clostridium histolyticum* ↓	IL-6 ↑ IL-1 β ↑ Permeabilidad intestinal ↑	

	Dieta alta en proteínas	*Firmicutes* ↓ *Bacteroidetes* ↓	Defensas mediadas por Th1 ↓	
	Dieta rica en fibra	*Akkermansia spp.* ↑ *Oscillibacter spp.* ↑ *Desulfovibrionaceae* ↓	Butirato ↑ IL-6 ↓	
Antibióticos	Clindamicina	*Bifidobacterium spp.* ↓ *Akkermansia spp.* ↑ *Lactobacillus spp.* ↑	Barrera intestinal ↑	(7,17,19)
	Vancomicina y metronidazol	*Enterobacteriaceae* ↑ *Firmicutes anaerobios* ↓ *E.coli* ↑ *Enterococcus spp.* ↑	IL-1 β ↑ Pérdida de tolerancia inmunológica	
	Ciclofosfamida	Microorganismos patógenos ↑	TNF-α ↑ IL-6 ↑ IgA ↓	
	Fluoxetina	*E.coli* ↑ *Shigella spp.* ↑ *Enterococcus spp.* ↑	Especies reactivas de oxígeno (ROS) ↑ Desequilibrio inmunológico	
Infecciones bacterianas	Bacteriana aguda *Clostridium difficile*	*Clostridium difficile* ↑ *Firmicutes* ↓ *Bacteroidetes* ↓	IL-6 ↑ TNF-α ↑ IL-8 ↑	(20,21)
	Bacteriana entérica	*Proteobacteria spp.* ↑	IgA ↓	

	E. coli, Salmonella y Shigella	*Bifidobacterium spp.* ↓ *Lactobacillus spp.* ↓	Activación de neutrófilos Disfunción de la barrera mucosa	
	Bacteriana oportunista *Enterococcus,Klebsiella*	*Enterobacteriaceae* ↑ *Faecalibacterium prausnitzii* ↓		
Infecciones virales	Viral intestinal Rotavirus, Noravirus	*Lactobacillus spp.* ↑ *Proteobacteria spp.* ↑	IL-6 ↑ T reguladoras ↓ IgA ↓ IFN ↑	(22,23)

Los datos presentados evidencian la influencia de los factores externos en la composición del microbiota intestinal, como la activación de la respuesta inmune. De este modo, consideramos que dietas ricas en almidón resistente, ácidos grasos omega-3 y fibra favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp. y Akkermansia spp.,* lo que estimula la producción de butirato e IL-10 y una reducción de citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF-alfa (3) (15) (18).

Kroon et al. (12) destacan que el uso extendido de antibióticos disminuye la capacidad defensiva del microbiota y la resistencia a patógenos. Este desequilibrio estimula la liberación de citocinas inflamatorias como IL-23, IL-12 e IL-8 en respuesta a agentes infecciosos (12). Además Blagojevic et al. (21) señalan que las infecciones bacterianas y el uso de antibióticos inducen a la alteración del microbiota intestinal, disminuyendo grupos bacterianos como *Bifidobacterium spp.*y *Lactobacillus spp.,* los cuales modulan el sistema inmunológico y las funciones antiinflamatorias (21).

Por otro lado, las infecciones virales también comprometen la estabilidad del microbioma intestinal, como explica Patin et al. (22) en su estudio en el que pese al ascenso del género bacteriano *Lactobacillus spp.* en este tipo de infecciones, también favorecen el crecimiento de bacterias proinflamatorias como *Proteobacteria spp.,* desencadenando

una respuesta inmunológica alterada, provocando un estado de vulnerabilidad de la mucosa intestinal debido a la reducción de IgA y linfocitos Tregs (22).

3.2. Biomarcadores inmunológicos como indicadores de alteraciones en el microbiota intestinal

Los biomarcadores inmunológicos se definen como sustancias que pueden medir fluidos biológicos y que reflejan procesos fisiológicos o patológicos específicos. En el contexto del microbiota intestinal, estos marcadores permiten evaluar alteraciones inmunológicas asociadas con disbiosis, inflamación o enfermedades del tracto digestivo.

En la **Tabla 2** muestra como los Biomarcadores inmunológicos se asocian con las alteraciones del microbiota intestinal, indicando su muestra biológica, relevancia clínica, valor de referencia y métodos de detección.

Tabla 2. *Biomarcadores inmunológicos*

Tipo de muestra	Biomarcador	Relevancia clínica	Valor de referencia	Método de detección	Citas
Sangre (Suero/plasma)	Proteína C Reactiva (PCR)	Indicador indirecto de inflamación sistémica. Elevada en disbiosis por aumento de Il-6, TNF- α e IL β.	< 5mg/L (en adultos sanos) >3mg/L (riesgo cardiovascular)	ELISA Inmunocromatografía	(3,4,11).
	CITOCINAS IL-6 IL-8 IL-10 TNF- α	Proteínas inmunológicas reguladoras de la inflamación. Reflejan alteración en el microbiota.	Il-6 < 7pg/mL IL-8 < 47 pg/mL IL-10 < 10 pg/mL TNF-α < 8.1 pg/mL	ELISA	(17,18,24).
	Ácidos grasos de cadena corta (AGCC)	Metabolitos que mantienen la integridad intestinal y modulan la inmunidad. Bajos niveles se asocian a disbiosis.	Acetato: 35-100 µmol/L Propionato:10-30 µmol/L Butirato: 5-20 µmol/L (valores plasmáticos aproximados)	Cromatografía de gases GC-MS	(9,16).

Fecal	Inmunoglobulina A (IgA)	Indicador de inmunidad intestinal. Aumenta o disminuye según el equilibrio microbiano.	510-2040 µg/g	ELISA	(3,15)
	Calprotectina fecal	Marcador sensible de inflamación intestinal Elevada en EII, colon irritable, neoplasias.	<50 µg/g (adultos sanos) 50-200 µg/g (puede indicar inflamación activa) >200 µg/g (inflamación moderada a severa)	ELISA Inmunocromatografía	(25,26)
	Lactoferrina fecal	Proteínas inflamatorias estable en heces. Indicadora de EII, similar a calprotectina.	Negativo < 7.25 µg/g Positivo > 7.25 µg/g	ELISA Inmunocromatografía	(6,10,13).
	Zonulina	Indicador de permeabilidad intestinal. Elevada en Crohn Específica para alteraciones de la barrera intestinal.	< 45 ng/mL (suero) < 15-110 ng/mL (heces)	ELISA	(4,10,27).

Los biomarcadores inmunológicos son indicadores importantes para medir la salud del microbiota intestinal y su efecto en el bienestar del huésped. Es crucial considerar la importancia clínica de cada analito y su viabilidad en los diagnósticos de laboratorio, en este sentido, la proteína C reactiva, calprotectina fecal y IL-6 e TNF-α se consideran los marcadores inmunológicos más apropiados (3,18). La proteína C reactiva es un biomarcador indirecto, puesto que sus niveles séricos se van a alterar ante cualquier proceso inflamatorio. Pero en estos casos es precisa la correlación con la clínica del paciente y otros biomarcadores inmunológicos como la IL-6 / TNF-α y citocinas proinflamatorias asociadas a disbiosis (3) (4) (17) (18).

Sin dejar de lado que los AGCC son metabolitos clave en la permeabilidad intestinal e inmunomodulación, su medición en sangre aún se limita en el área investigativa debido a la baja complejidad y accesibilidad de métodos como la GC-MS (9) (16).

3.3. *Alteraciones del sistema inmunológico relacionados a la disbiosis intestinal según la enfermedad.*

El microbiota intestinal desempeña un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica del huésped. Estas condiciones se distinguen por cambios específicos en la flora y en los perfiles inmunitarios que se pueden identificar a través de biomarcadores clínicamente significativos.

La **tabla 3** se detalla cómo ciertas enfermedades vinculadas con el microbiota intestinal se relaciona con biomarcadores inmunológicos específicos.

Tabla 3. *Enfermedades y biomarcadores*

Tipo de enfermedad	Enfermedad	Cambios en el microbiota intestinal	Biomarcadores inmunológicos	Citas
Gastrointestinal	Cáncer colorrectal	*Bacteroides fragilis*↑ *Escherichia coli* ↑ *Bifidobacterium spp.*↓ *Firmicutes*↓	IL-6 IL-8 TNF- α sIgA Calprotectina.	(3,25,26)
	Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)–colitis ulcerosa	*Actinobacteria* ↓ *Proteobacteria* ↑	IL-6 IL-10 TNF- α	(1,5,25).
Metabólica	Obesidad	*Firmicutes* ↑ *Bacteroides spp.* ↓ *Akkermansia spp.* ↓	IL-6 IL-10 PCR sIgA LPS.	(15,28).

Autoinmunitaria intestinal	Enfermedad de Crohn	*Escherichia coli* ↑ *Enterococcus spp.*↑ *Bifidobacterium spp, Bacillus spp.*↓	IL-6 IL-10 Calprotectina Lactoprotectina IgA	(17,26).
Autoinmunitaria sistémica	Artritis reumatoide	*Bifidobacterium spp.* ↑ *Prevotella copri* ↑	IL-6 TNF- α IL-1B.	(27)
Endocrina autoinmunitaria	Diabetes tipo 1	*Firmicutes* ↑ *Fusobacterium spp.* ↓ *Bacteroides spp.* ↓	IL-1 β IL-6 TNF- α IFN- γ IL-10.	(6,17,29).
Neurológica	Alzheimer	*Firmicutes* ↓ *Bifidobacterium spp.*↓ *Proteobacteria spp.* ↑	IL-6 TNF- α IL- β	(13,29).
	Parkinson	*Akkermansia muciniphila* ↑ *Lactobacillus spp* ↓	IL-6 IL-18 IL- β TNF- α Proteína beta-amiloide.	(2,22,30).
Infecciosa viral	Covid-19	*Faecalibacterium prausnitzii* ↓ *Lactobacillus spp.* ↓ *Enterococcus spp.* ↑ *Streptococcus spp.* ↑	Dímero D Ferritina PCR IL-6	(11,24)

			.	
Respiratoria alérgica	Asma	*Akkermansia muciniphila* ↓ *Roseburia spp.* ↓ *Proteobacteria spp.* ↑ *Clostridium difficile* ↑.	IL-4 IL-5 IL-13 Eosinófilos IgE	(1,9)

La información presentada en la **tabla 3** evidencia como distintas enfermedades se asocian con cambios específicos en el microbiota intestinal y con los marcadores inmunológicos que reflejan cada una de estas patologías. Sin dejar de lado que las citocinas proinflamatorias como la IL-6, se elevan en patologías crónicas como cáncer colorrectal, EII y obesidad. Mientras que el TNF- α es clave en la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide, y está vinculado con procesos bacterianos. Según Kroon et al. (12) el LPS bacteriano funciona como desencadenante en la respuesta inmune innata en infecciones bacterianas y su disfunción genera la secreción de citocinas IL-23, IL-12 e IL-8 que contribuyen en la fase de inflamación (12).

Pese a ello también el desequilibrio del microbiota intestinal se puede ver comprometida la disminución de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia spp*, que afectan la barrera intestinal, y reduce la producción de ácidos grasos libres, favoreciendo la interacción de microorganismos bacterianos oportunistas y su crecimiento al activar a macrófagos y neutrófilos como parte de la cascada de inflamación (17) (18).

Asimismo, en patologías autoinmunitarias intestinales como la enfermedad de Crohn diversos autores mencionan que se debe tener en cuenta la medición de biomarcadores en conjunto, como lactoferrina, calprotectina, IL-6 e IgA, para una valoración de la inflamación activa de la mucosa intestinal (17) (26). Mientras que Chen et al. (26)

aseveran que en procesos tumorales los biomarcadores como IL-6, IL-8, TNF-α y calprotectina fecal sirven en la evaluación del daño de la mucosa y en procesos inflamatorios (26).

4. Conclusiones

- Se ha demostrado que el microbiota intestinal influye directamente en el sistema inmunológico, principalmente a través de la producción de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), en particular el butirato. Este metabolito favorece en la expresión de citocinas antiinflamatorias, como la IL-10 y disminuye en la síntesis de mediadores proinflamatorios, como la IL-6 y el TNF- α.
- No obstante, factores como los hábitos alimenticios, el uso de antibióticos y la presencia de infecciones pueden afectar la diversidad microbiana y dañar la barrera mucosa intestinal. Esto da lugar a un desequilibrio en la respuesta inmunológica, caracterizada por una menor producción de inmunoglobulina A (IgA) y una reducción de las células reguladoras responsables de conservar la estabilidad del sistema inmunológico.
- En definitiva, los biomarcadores inmunológicos son analitos que permiten identificar con precisión las alteraciones inmunológicas generadas por cambios en el microbiota intestinal. Entre ellos se destaca la proteína C reactiva (PCR), IL-6, TNF-α e IgA, junto con la calprotectina, lactoferrina y zonulina, que no solo brindan la posibilidad de evaluar el estado inflamatorio y la alteración de la barrera intestinal, sino que también orientan en el diagnóstico de dichas enfermedades a través de muestras biológicas como sangre o heces, mediante el uso de herramientas estandarizadas para su diagnóstico y monitoreo en el laboratorio.
- Así se destaca que el microbiota intestinal y los biomarcadores inmunológicos abarcan un área que se encuentran en constante evolución, que no solo profundiza la interacción entre el estado inmunológico y los microorganismos, sino que también impulsa el desarrollo de la medicina personalizada. Una pronta identificación de estas alteraciones contribuirá a un enfoque más predictivo e

integrador en los pacientes, con la posibilidad de cambiar significativamente el manejo de las enfermedades inflamatorias y metabólica en un futuro.

5. Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en relación con el artículo presentado.

6. Declaración de contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron significativamente en la elaboración del artículo.

7. Costos de financiamiento

8. Referencias bibliográficas

1. Fusco A, Savio V, Cimini D, D'Ambrosio S, Chiaromonte A, Schiraldi C, et al. In vitro evaluation of the most active probiotic strains able to improve the intestinal barrier functions and to prevent inflammatory diseases of the gastrointestinal system. Biomedicines [Internet]. 2023 [citado 14 mayo 2025];11(3):865. Disponible en: https://www.mdpi.com/2227-9059/11/3/865

2. Tian L, Wang XW, Wu AK, Fan Y, Friedman J, Dahlin A, et al. Deciphering functional redundancy in the human microbiome. Nature Communications [Internet]. 2020 [citado 14 mayo 2025];11(1). Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41467-020-19940-1

3. Shao XX, Fang LY, Guo XR, Wang WZ, Shi RX, Lin DP. Knowledge, attitude, and practice of patients living with inflammatory bowel disease: A cross-sectional study. World Journal of Gastroenterology [Internet]. 2023 [citado 14 mayo 2025]; 29(43):5818-5833. Disponible en: https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v29/i43/5818.htm

4. Naqvi SA, Taylor LM, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Hotte N, et al. Dietary patterns, food groups and nutrients in Crohn's disease: associations with gut and systemic inflammation. Scientific reports [Internet]. 2021 [citado 14 mayo 2025];11(1). Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41598-020-80924-8

5. Cao Z, Fan D, Sun Y, Huang Z, Li Y, Su R, et al. The gut ileal mucosal virome is disturbed in patients with Crohn's disease and exacerbates intestinal inflammation in

mice. Nature Communications [Internet]. 2024 [citado 14 mayo 2025];15(1). Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41467-024-45794-y

6. Li R, Wang F, Dang S, Yao M, Zhang W, Wang J. Integrated 16S rRNA Gene sequencing and metabolomics analysis to investigate the important role of osthole on gut microbiota and serum metabolites in neuropathic pain mice. Frontiers in Physiology [Internet]. 2022 [citado 14 mayo 2025];13.Disponible en: https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2022.813626/full

7. Wu L, Xie X, Li Y, Liang T, Zhong H, Ma J, et al. Metagenomics-based analysis of the age-related cumulative effect of antibiotic resistance genes in gut microbiota. Antibiotics [Internet]. 2021 [citado 14 mayo 2025];10(8). Disponible en: https://www.mdpi.com/2079-6382/10/8/1006

8. Li Y, Shi Z, Zhang X, Ren H, Ji H, Yang F, et al. Metagenomic analysis revealing links between age, gut microbiota and bone loss in Chinese adults. NPJ Metabolic Health and Disease [Internet]. 2025 [citado 14 mayo 2025]; 3;3(1):18. Disponible: https://www.nature.com/articles/s44324-025-00060-7

9. Chen L, He FJ, Dong Y, Huang Y, Wang C, Harshfield GA, et al. Modest sodium reduction increases circulating short-chain fatty acids in untreated hypertensives: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hypertension [Internet]. 2020 [citado 14 mayo 2025];76(1):73–9. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14800

10. Cao Z, Zuo W, Wang L, Chen J, Qu Z, Jin F, et al. Spatial profiling of microbial communities by sequential FISH with error-robust encoding. Nat Commun [Internet]. 2023 [citado 14 mayo 2025];14(1). Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41467-023-37188-3

11. Becattini S, Littmann ER, Seok R, Amoretti L, Fontana E, Wright R, et al. Enhancing mucosal immunity by transient microbiota depletion. Nature Communications [Internet].

2020 [citado 14 mayo 2025];11(1). Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41467-020-18248-4

12. Kroon S, Malcic D, Weidert L, Bircher L, Boldt L, Christen P, et al. Sublethal systemic LPS in mice enables gut-luminal pathogens to bloom through oxygen species-mediated microbiota inhibition. Nature Communications [Internet]. 2025 [citado 14 mayo 2025];16(1). Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41467-025-57979-0

13. Manor O, Dai CL, Kornilov SA, Smith B, Price ND, Lovejoy JC, et al. Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. Nature Communications [Internet]. 2020 [citado 14 mayo 2025];11(1). Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41467-020-18871-1

14. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. Science Direct [Internet]. 2023 [citado 14 mayo 2025];5(3). Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570521000583?via%3Dihub

15. Gupta S, Gupta SL, Singh A, Oswal N, Bal V, Rath S, et al. IgA determines bacterial composition in the gut. Crohns & Colitis 360 [Internet]. 2023 [citado 14 mayo 2025];5(3).Disponible en: https://academic.oup.com/crohnscolitis360/article/5/3/otad030/7180212

16. Kang S, Yun J, Park HY, Lee JE. Analytical factors for eight short-chain fatty acid analyses in mouse feces through headspace solid-phase microextraction–triple quadrupole gas chromatography tandem mass spectrometry. Analytical and Bioanalytical Chemistry [Internet]. 2023 [citado 14 mayo 2025];415(25):6227–35. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s00216-023-04895-1

17. Syed Khaja AS, Binsaleh NK, Beg MMA, Ashfaq F, Khan MI, Almutairi MG, et al. Clinical importance of cytokine (IL-6, IL-8, and IL-10) and vitamin D levels among patients with Type-1 diabetes. Scientific Reports [Internet]. 2024 [citado 14 mayo 2025];14(1). Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41598-024-73737-

6#:~:text=These%20results%20showed%20that%20elevated,could%20serve%20as%20predictive%20indicators

18. Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, Dahan D, Merrill BD, Yu FB, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. Cell [Internet]. 2021 [citado 17 mayo 2025];184(16):4137-4153.e14.Disponible en: https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(21)00754-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867421007546%3Fshowall%3Dtrue

19. Huang C, Feng S, Huo F, Liu H. Effects of four antibiotics on the diversity of the intestinal microbiota. Microbiology Spectrum [Internet]. 2022 [citado 17 mayo 2025];10(2).Disponible en: https://journals.asm.org/doi/10.1128/spectrum.01904-21

20. Herrera G, Vega L, Patarroyo MA, Ramírez JD, Muñoz M. Gut microbiota composition in health-care facility-and community-onset diarrheic patients with Clostridioides difficile infection. Scientific Reports [Internet]. 2021 [citado 23 mayo 2025];11(1). Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41598-021-90380-7

21. Blagojevic C, Brown KA, Diong C, Fridman DJ, Johnstone J, Langford BJ, et al. Long-term risk of infection among patients colonized with antimicrobial-resistant pathogens: a population-wide cohort study. Open Forum Infectious Diseases [Internet]. 2024 [citado 23 mayo 2025];11(12).Disponible en: https://academic.oup.com/ofid/article/11/12/ofae712/7914450

22. Patin N V., Peña-Gonzalez A, Hatt JK, Moe C, Kirby A, Konstantinidis KT. The role of the gut microbiome in resisting norovirus infection as revealed by a human challenge study. Revista de la American Society for Microbiology [Internet]. 2020 [citado 23 mayo 2025];11(6):1–15. Disponible en: https://journals.asm.org/doi/10.1128/mbio.02634-20

23. Yan Q, Chen Y, Gao E Bin, Lu Y, Wu J, Qiu H. The characteristics of intestinal microflora in infants with rotavirus enteritis, changes in microflora before and after

treatment and their clinical values. Scientific Reports [Internet]. 2025 [citado 23 mayo 2025];15(1). Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41598-025-88312-w

24. Li Z, Chen J, Li Y, Li L, Zhan Y, Yang J, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on respiratory and gut microbiome stability: a metagenomic investigation in long-term-hospitalized COVID-19 patients. NPJ Biofilms & Microbiomes [Internet]. 2020 [citado 14 mayo 2025];10(1). Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41522-024-00596-4

25. Krawiec P, Pac-Kożuchowska E. Serum interleukin 17A and interleukin 17F in children with inflammatory bowel disease. Scientific Reports [Internet]. 2020 [citado 14 mayo 2025];10(1).Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41598-020-69567-x#:~:text=In%20conclusion%20we%20demonstrated%20that,the%20pathogenesis%20of%20paediatric%20IBD

26. Chen HZ, Zeng YY, Cai GX, Gu WD, Yang YL. Differential analysis of serum immunology and gut microbiota in patients with gastrointestinal diseases. Frontiers in Microbiology [Internet]. 2024 [citado 24 mayo 2025];15.Disponible en: https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2024.1323842/full

27. Tajik N, Frech M, Schulz O, Schälter F, Lucas S, Azizov V, et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. Nature Communications [Internet]. 2020 [citado 14 mayo 2025];11(1). Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41467-020-15831-7

28. Higgins K V., Woodie LN, Hallowell H, Greene MW, Schwartz EH. Integrative longitudinal analysis of metabolic phenotype and microbiota changes during the development of obesity. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2021 [citado 14 mayo 2025];11.Disponible en: https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2021.671926/full

29. Jacobs JP, Gupta A, Bhatt RR, Brawer J, Gao K, Tillisch K, et al. Cognitive behavioral therapy for irritable bowel syndrome induces bidirectional alterations in the

brain-gut-microbiome axis associated with gastrointestinal symptom improvement. Microbiome [Internet]. 2021 [citado 14 mayo 2025]; 9(1).Disponible en: https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-021-01188-6

30. Kruger K, Myeonghyun Y, van der Wielen N, Kok DE, Hooiveld GJ, Keshtkar S, et al. Evaluation of inter- and intra-variability in gut health markers in healthy adults using an optimized fecal sampling and processing method. Scientific Reports [Internet]. 2024 [citado 18 mayo 2025];14(1):24580. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41598-024-75477-z