



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia



Las herramientas de la metagenómica para conocer mejor nuestra microbiota intestinal y su impacto en la salud

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2025

Autor: ASMA SARDID

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Enrique Barrajon Catalán

Índice

Resumen	3
Abstract	3
Introducción.....	5
1. Microbiota intestinal.....	6
1.1. Definición, composición y desarrollo	6
1.2. Funciones de la microbiota intestinal	7
1.3. Disbiosis y su impacto en la enfermedad	10
2. Metagenómica.....	11
2.1. Fundamentos tecnológicos (NGS)	11
2.2. Diseño de estudios y métricas.....	12
2.3. Impacto biomédico	13
3. Objetivos	13
Material y métodos.....	14
1. Descripción del estudio	14
2. Estrategias de búsqueda.....	14
2.1. Pregunta de búsqueda.....	14
2.2. Palabras claves.....	15
2.3. Ecuación de búsqueda y bases de datos	16
3. Criterios de selección de los estudios.....	18
3.1. Criterios de inclusión.....	18
3.2. Criterios de exclusión	18
Resultados	19
1. Recopilación de datos	19
2. Artículos retenidos	20
3. Presentación de estudios	22
4. Descripción de resultados	28
4.1. Tipo de estudios incluidos	28
4.2. Distribución de los artículos seleccionados según el país donde se realizó el estudio	28
4.3. Distribución de los artículos seleccionados según el año de publicación. 29	
4.4. Distribución de artículos según temas relacionados con la microbiota intestinal	29
4.5. Distribución de los géneros bacterianos dominantes revelados en los artículos seleccionados	30
Discusión	31
Conclusión	34
Referencias	35

Resumen

La metagenómica ha permitido caracterizar la microbiota intestinal con una precisión antes inalcanzable. Mediante tecnologías de secuenciación como Illumina, es posible identificar cambios en la composición microbiana asociados a distintos estados de salud y enfermedad.

Esta revisión sistemática analizó 26 estudios publicados entre 2017 y 2025 que emplearon técnicas metagenómicas (16S rRNA o shotgun) en la plataforma Illumina. Los trabajos incluían poblaciones diversas y abordaban temas como la obesidad, la diabetes, las enfermedades autoinmunes, las infecciones, las intervenciones dietéticas y el uso de probióticos o antibióticos.

En general, géneros como *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium* se asociaron con un perfil intestinal saludable, mientras que otros, vinculados a la inflamación, aparecieron en situaciones de disbiosis. Además, los estudios mostraron que la dieta, los fármacos, el estrés y ciertas intervenciones terapéuticas pueden modificar de manera significativa el microbioma.

En conjunto, la metagenómica se confirma como una herramienta clave para comprender el papel del microbioma intestinal en la salud y su potencial para mejorar el diagnóstico y orientar estrategias terapéuticas personalizadas.

Palabras clave: Metagenómica; Microbiota intestinal; Illumina; Disbiosis; Diagnóstico

Abstract

Metagenomics has enabled a detailed characterization of the human gut microbiota through high-throughput sequencing technologies such as Illumina. These methods enable the detection of microbial changes associated with different health conditions.

This systematic review analyzed 26 studies published between 2017 and 2025 that used metagenomic approaches (16S rRNA or shotgun) on Illumina platforms. The studies involved diverse populations and explored topics including

obesity, diabetes, autoimmune diseases, infections, dietary interventions, probiotics, and antibiotic treatments.

Overall, genera such as *Bifidobacterium* and *Faecalibacterium* were consistently associated with a healthier microbial profile, whereas other taxa related to inflammation were more frequently observed in dysbiosis. The evidence also shows that diet, stress, medications, and therapeutic interventions can significantly modulate the gut microbiome.

In summary, metagenomics is a key tool for understanding the relationship between the gut microbiota and health, and it offers promising perspectives for improving diagnosis and guiding personalized therapeutic strategies.

Keywords : Metagenomics; Gut microbiota; Illumina; Dysbiosis; Diagnosis



Introducción

La microbiota intestinal, también denominada flora intestinal, es el conjunto de microorganismos comensales, bacterias, virus y hongos, que colonizan el tracto gastrointestinal humano(1). Actualmente se considera un “nuevo órgano” por su enorme impacto fisiológico y su estrecha relación con el huésped. Entre sus funciones destacan la modulación del sistema inmunitario, la comunicación bidireccional con el sistema nervioso central y la participación en numerosas rutas metabólicas esenciales (2).

La composición de la microbiota intestinal puede verse influida por diversos factores, como la dieta, el estilo de vida, la toma de medicamentos y las condiciones ambientales. Las investigaciones recientes han demostrado que la alteración de este equilibrio microbiano, conocida como *disbiosis*, puede contribuir al desarrollo de múltiples enfermedades humanas, entre ellas la obesidad, la diabetes tipo 2 y los trastornos neurológicos(3).

En la actualidad, gracias al uso de herramientas metagenómicas, la caracterización de las comunidades microbianas intestinales se ha vuelto posible. La metagenómica se basa en la secuenciación masiva de nueva generación (*Next Generation Sequencing*, NGS) y permite analizar el contenido genético completo de las poblaciones microbianas sin necesidad de cultivarlas(4). Illumina se ha establecido como la tecnología de referencia en estas plataformas debido a su alta precisión, su bajo margen de error y su capacidad para producir millones de lecturas de ADN de forma rápida y reproducible. En el caso de los estudios basados en 16S rRNA, aunque el marcador analizado es el gen que codifica el ARN ribosomal 16S, lo que realmente se amplifica y se secuencia es ADN, ya que las plataformas Illumina trabajan exclusivamente con material genómico. Tanto las técnicas de secuenciación 16S rRNA como la metagenómica shotgun permiten una caracterización detallada del microbioma en términos de diversidad taxonómica y potencial funcional, y son utilizadas por la mayoría de los estudios recientes mediante plataformas como HiSeq, Illumina MiSeq o NovaSeq.

La comprensión de la microbiota intestinal humana se ha convertido en un área prioritaria de investigación para clínicos, investigadores y la industria farmacéutica. Profundizar en su papel en la salud y la enfermedad abre la puerta a nuevas estrategias diagnósticas, preventivas y terapéuticas.

Por ello, el presente trabajo tiene como objetivo revisar las principales herramientas metagenómicas utilizadas en el estudio de la microbiota intestinal, con especial énfasis en las plataformas Illumina, y analizar cómo estas técnicas han permitido avanzar en el entendimiento de su impacto sobre la salud humana.

1. Microbiota intestinal

1.1. Definición, composición y desarrollo

El cuerpo humano establece una relación simbiótica con una inmensa comunidad de microorganismos (5), bacterias (6), virus y hongos colectivamente conocida como microbiota (1). De todos los nichos del cuerpo, el tracto gastrointestinal es el más densamente poblado, incluyendo hasta 10^{14} microorganismos (7), una cifra que supera en número a nuestras propias células (6). Este ecosistema, denominado microbiota intestinal, posee una riqueza genética extraordinaria, con millones de genes identificados en proyectos como MetaHIT (1), lo que evidencia su profunda influencia en la fisiología del huésped, incluyendo la nutrición, el comportamiento y la respuesta al estrés (8). El microbioma intestinal se considera un “órgano adquirido” o un “segundo genoma” integrado en la fisiología del huésped, por su densidad, plasticidad y funciones (9,10).

Si bien las primeras investigaciones, que se remontan al siglo XIX (1) con el descubrimiento de *Escherichia coli* (11), éstas dependían de técnicas de cultivo limitadas incapaces de caracterizar la gran mayoría de los microorganismos anaerobios (12). El advenimiento de herramientas moleculares, como la metagenómica (13), ha revolucionado nuestro conocimiento. Ahora sabemos que la microbiota intestinal está compuesta por miles de especies, predominantemente de los filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Verrucomicrobia* (1).

La composición microbiana del tracto gastrointestinal varía notablemente entre sus diferentes segmentos, influida principalmente por el pH, el tipo de sustratos disponibles y la densidad bacteriana propia de cada región. Como se resume en la figura 1, estos factores determinan la presencia diferencial de diversos géneros bacterianos a lo largo del tracto digestivo, lo que contribuye a la especialización funcional y metabólica de cada zona.

Esta "carta de identidad" microbiana personalizada se establece desde el momento del nacimiento (14), moldeada críticamente por factores como el modo de parto (vaginal frente a cesárea), el tipo de lactancia (materna frente artificial) (15) y la dieta. Su desarrollo temprano y su interacción continua con los sistemas inmunitarios, nerviosos y endocrinos la convierten en un "órgano" virtual esencial para la salud, cuyo desequilibrio, o disbiosis, se ha relacionado con una amplia gama de enfermedades, desde la obesidad y la diabetes hasta trastornos inflamatorios y neurológicos.

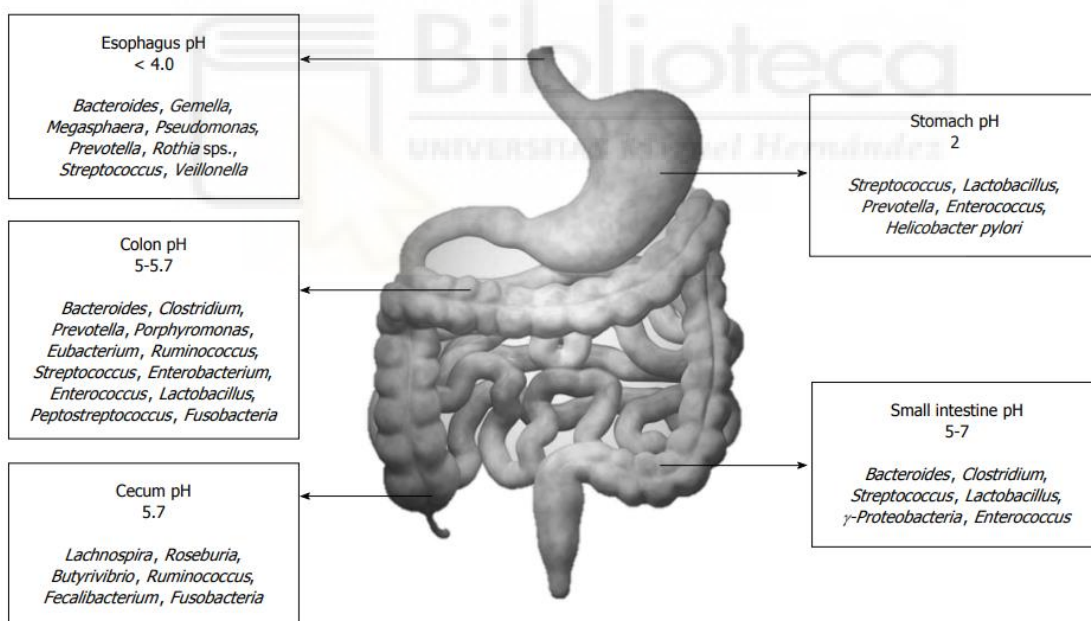


Figura 1: Distribución de la flora intestinal humana normal en diferentes segmentos del tracto gastrointestinal según su pH.

Fuente: Adaptado de Jandhyala SM, 2015 (1)

1.2. Funciones de la microbiota intestinal

La presencia constante de una biomasa bacteriana importante en el intestino tiene efectos fisiológicos, en su mayoría beneficiosos para el huésped. La

microbiota intestinal puede considerarse un órgano por derecho propio debido a su relevancia (16). Esta consideración como “órgano” refleja no solo su enorme densidad y diversidad, sino también su participación activa en procesos metabólicos, inmunológicos y neuroendocrinos, esenciales para el equilibrio fisiológico del huésped. En las relaciones simbióticas entre los microorganismos residentes y el huésped, las bacterias se benefician de un entorno estable (temperatura, pH, nutrientes). Las funciones biológicas de la microbiota son esenciales para la salud, especialmente en el establecimiento y la maduración del sistema inmunitario, así como los roles metabólicos y nutricionales y la protección frente a patógenos(17).

1.2.1. Función metabólica

Las fibras dietéticas vegetales están compuestas por polisacáridos y glucoproteínas de notable complejidad. Los jugos gástricos, disponen de pocas glucosidasas degradan basicamente lactosa, sacarosa y parte del almidón, y aquí viene el gran papel de la microbiota, gracias a un repertorio enzimático que supera las 10.000 glucosidasas diferentes, desempeña un papel esencial en la digestión de los alimentos de origen vegetal. Moléculas como celulosa, hemicelulosa, pectinas o glucosaminoglucanos son degradadas exclusivamente por la microbiota. Algunas bacterias intestinales pueden además hidrolizar mucinas endógenas, proteínas fuertemente glicosiladas que constituyen una barrera fisicoquímica entre el epitelio intestinal y la luz colónica (18,19).

Por acción de la microbiota, los polisacáridos se descomponen en azúcares simples, que luego se fermentan produciendo gases (CO_2 , H_2 , metano) y metabolitos como los ácidos fórmico, láctico, acético, butírico y propiónico. Estos metabolitos se absorben y se utilizan como fuente de energía o como precursores en lipogénesis y neoglucogénesis. La microbiota cumple, además, otras funciones metabólicas: biosíntesis de vitaminas (K, folatos, cobalaminas, biotina, tiamina, riboflavina), regulación del metabolismo de ácidos y sales biliares (ciclo enterohepático) y de la colina; participa en el metabolismo de aminoácidos (arginina, lisina, glutamato, aspartato) y su papel en el metabolismo de xenobióticos es cada vez más relevante (20).

1.2.2. Función inmunológica y de barrera

La microbiota actúa como barrera ecológica en la luz intestinal al competir con patógenos por sustratos y sitios de adhesión; produce bacteriocinas y estimula en el epitelio la secreción de péptidos antimicrobianos y IgA; refuerza uniones estrechas y reduce la translocación bacteriana (21).

La exposición controlada a antígenos microbianos es crítica para el desarrollo y maduración del sistema inmune: en modelos axénicos se observan déficits en placas de Peyer, linfocitos T, IgA y citocinas, revertibles tras colonización (22).

Más allá de estas funciones globales, algunas especies bacterianas muestran propiedades específicas. La homeostasis intestinal depende del equilibrio entre linfocitos T efectores (principalmente Th17) y linfocitos T reguladores (Treg). Estudios recientes indican que ciertas bacterias estimulan preferentemente las poblaciones Th17 intestinales, mientras que otras estimulan Treg al producir ácidos grasos de cadena corta, contribuyendo así al mantenimiento de la homeostasis (23,24).

1.2.3. Sistema nervioso entérico (SNE)

El SNE consiste en una red de células situadas en la pared del tracto gastrointestinal. Comprende principalmente tres tipos celulares organizados en plexos: el plexo mientérico o de Auerbach, esencial para el control de la actividad del músculo liso intestinal; y el plexo submucoso o de Meissner, que actúa, entre otros, sobre las células enteroendocrinas que liberan hormonas intestinales.

El microbioma interactúa con el sistema nervioso entérico (SNE) y el SNC a través de metabolitos, hormonas, señales vagales e inmunomodulación. Influyendo en la motilidad gastrointestinal y en la comunicación con el sistema nervioso central (figura 2).

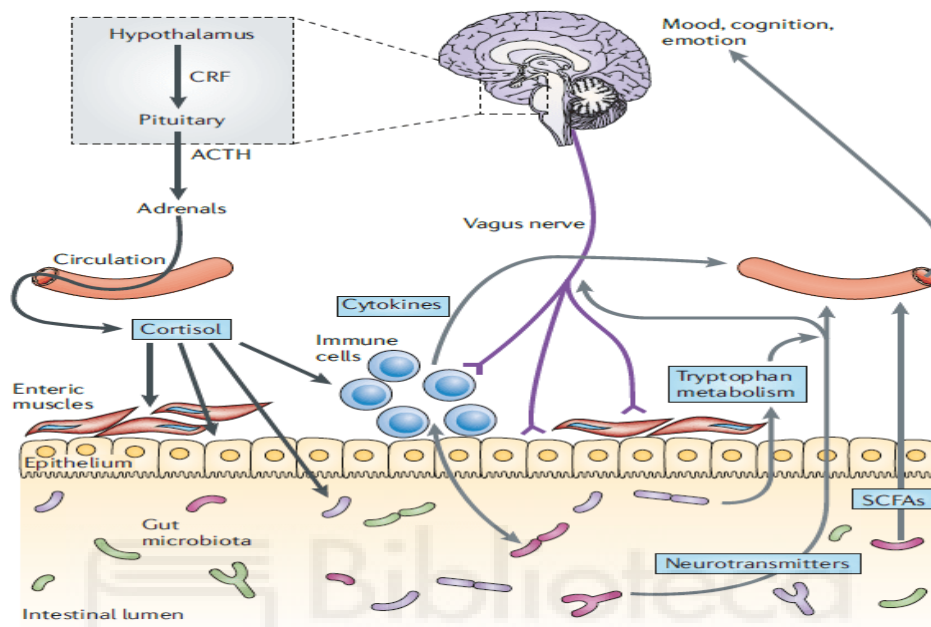


Figura 2 : Representación del eje microbiota–intestino–cerebro y sus principales rutas de comunicación.

Fuente: Adaptado de Cryan JF & Dinan TG, 2012

1.3. Disbiosis y su impacto en la enfermedad

El desequilibrio en la composición y función de la microbiota, conocido como disbiosis, se ha erigido como un factor central en la fisiopatología de numerosas enfermedades (25). Este estado se caracteriza típicamente por una pérdida de diversidad microbiana y un cambio en la abundancia de taxones beneficiosos versus perjudiciales. La evidencia actual vincula la disbiosis con un espectro creciente de condiciones, que incluye trastornos metabólicos como la obesidad y la diabetes tipo 2, enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), cáncer colorrectal y afecciones neurológicas como los trastornos del espectro autista y las enfermedades neurodegenerativas. Si bien a menudo es complejo discernir si la disbiosis es causa o consecuencia de la enfermedad, su modulación se ha convertido en una diana terapéutica prometedora. Este vínculo entre la alteración del ecosistema microbiano y la

patología humana subraya la imperiosa necesidad de contar con herramientas precisas para su estudio, dando paso al papel central de las aproximaciones metagenómicas.

2. Metagenómica

Las técnicas clásicas de cultivo solo capturan una fracción de la diversidad microbiana (muchas especies son anaerobias estrictas o no cultivables) . Un avance mayor en la comprensión del microbiota se produjo con el secuenciamiento de nueva generación (NGS), que superó las limitaciones del cultivo in vitro. Esta tecnología permitió estudiar la diversidad de la microbiota, incluidas cepas no cultivables en laboratorio. De hecho, alrededor del 85 % de las cepas microbianas son conocidas únicamente por la secuencia de sus genes, lo que ha permitido documentar su presencia y diversidad (26,27). El progreso de herramientas de metaanálisis también ha sido esencial para analizar la diversidad microbiana (28,29).

2.1. Fundamentos tecnológicos (NGS)

La metagenómica se sustenta en Secuenciación de Nueva Generación (NGS), con plataformas capaces de generar lecturas masivas y profundas de ADN a partir de muestras complejas como las heces. Entre estas plataformas, Illumina se ha consolidado como la tecnología de referencia en estudios metagenómicos por su alta precisión, bajo índice de error y capacidad para producir millones de lecturas simultáneamente. Los sistemas Illumina, incluyendo MiSeq, HiSeq y NovaSeq, permiten realizar la secuenciación de amplicones de gen 16S rRNA y la metagenómica shotgun, ofreciendo perfiles taxonómicos y funcionales fiables y reproducibles. Estas ventajas son la razón por la que la mayor parte de las investigaciones actuales sobre microbiota, incluidas las examinadas en este trabajo, se apoyan en metodologías basadas en Illumina.

La mejora de los protocolos de extracción de ADN y la irrupción del secuenciamiento de alto rendimiento y profundidad fueron claves en esta transformación. Tales avances han permitido detectar secuencias de ADN incluso en baja abundancia. La investigación se ha centrado, sobre todo, en el

ADN bacteriano extraído de heces, ya que el intestino es la zona del cuerpo con la mayor densidad de colonización bacteriana. No obstante, estudios recientes han demostrado la posibilidad de secuenciar el microbiota vaginal, de la piel, de los pulmones o de la nariz, revelando, por ejemplo, la enorme diversidad del microbioma cutáneo (30).

Existen dos enfoques principales:

- 16S rRNA (amplicón): aunque el marcador corresponde al gen que codifica el ARN ribosomal 16S, lo que realmente se amplifica y secuencia es ADN. Este enfoque caracteriza la composición taxonómica (quién está).
- Shotgun metagenómica: además de taxonomía, infiere potencial funcional (qué pueden hacer) y permite análisis de genes, vías y resistomas (26,29).

2.2. Diseño de estudios y métricas

Una vez establecido el perfil del microbioma, su composición puede analizarse de dos modos:

- Longitudinal, estudiando la variación de la diversidad en un mismo donante en distintos momentos (p. ej., composición de heces desde el nacimiento o seguimiento de la microbiota durante la aparición/progresión de una enfermedad crónica).
- Comparativo, cotejando la diversidad entre poblaciones amplias de pacientes no emparentados o de personas sanas.

Los estudios longitudinales permiten seguir los cambios en la diversidad a lo largo del tiempo; los comparativos evalúan las diferencias entre individuos o grupos. Por ejemplo, en diabetes tipo 1 se ha observado que la disminución de la abundancia de ciertas cepas precede a la seroconversión en niños de riesgo, subrayando la importancia potencial del microbioma en el desarrollo de esta enfermedad (31).

Las comparaciones de diversidad dentro de poblaciones han revelado firmas asociadas a enfermedades. Estas analíticas han identificado asociaciones entre la presencia o ausencia de especies bacterianas y patologías específicas, lo que ha conducido a hipótesis sobre el vínculo entre la disbiosis y la etiología de

diversas enfermedades. Tales asociaciones han puesto de relieve los lazos entre las principales enfermedades crónicas no transmisibles y las firmas disbióticas, aportando una mejor comprensión de sus mecanismos subyacentes (32,33). En patologías de origen desconocido y sin prevención ni tratamiento, se ha mostrado que la simbiosis entre humano y microorganismos puede alterarse de forma duradera por señales mutuamente agravantes: p. ej., una alteración del microbiota puede favorecer la hiperpermeabilidad intestinal y la inflamación, mientras que esta inflamación puede, a su vez, aumentar el estrés oxidativo, agravando todavía más la alteración del microbiota (34,35).

2.3. Impacto biomédico

La metagenómica ha transformado la comprensión del microbioma al revelar especies no cultivables y su distribución, mapear funciones (p. ej., rutas de AGCC, metabolismo biliar, xenobióticos), vincular composición/función con enfermedad (p. ej., firmas preclínicas en DT1 que preceden a seroconversión) (31) y proponer biomarcadores y dianas para el diagnóstico, la estratificación y las terapias (probióticos de nueva generación, prebióticos, postbióticos, trasplante fecal). A su vez, los modelos indican circuitos de retroalimentación (p. ej., hiperpermeabilidad ↔ inflamación ↔ estrés oxidativo) que cronifican la disbiosis (34,35).

3. Objetivos

La evidencia acumulada sitúa al microbioma intestinal como determinante de la salud humana, con implicaciones clínicas en metabolismo, inmunidad, mucosa intestinal y eje intestino-cerebro (1,6,9,16,17). Las metodologías metagenómicas permiten caracterizar su composición y potencial funcional con una profundidad antes inalcanzable (26,30), y han revelado firmas disbióticas en patologías prevalentes con gran carga de enfermedad (32,36). Sin embargo, persisten lagunas sobre causalidad, estandarización de análisis, marcadores robustos y traslación clínica.

Este estudio consiste en una revisión sistemática cuyo objetivo principal es evaluar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre el uso de herramientas

metagenómicas para caracterizar el microbioma intestinal humano y comprender su impacto en la salud.

Como objetivos específicos, se busca destacar el papel de los diferentes hallazgos metagenómicos en la mejora del manejo clínico de los pacientes, con especial énfasis en su potencial aplicación para el diagnóstico y el desarrollo de estrategias terapéuticas innovadoras.

Material y métodos

1. Descripción del estudio

El microbioma intestinal humano se caracteriza por su gran diversidad, su interacción con el huésped y su notable capacidad de adaptación, lo que lo ha convertido en un centro de interés para genetistas y clínicos. Estos consideran que un mayor conocimiento del mismo ayudará a comprender mejor su papel en la salud y en el desarrollo de patologías. Hoy en día, la secuenciación de nueva generación (NGS) ha permitido caracterizar este ecosistema intestinal, descifrar su estructura y comprender su función. Illumina es una plataforma de secuenciación de genomas de nueva generación, basada en el método de secuenciación por síntesis (SBS) de semiconductores con una tecnología de terminadores reversibles marcados con fluorescencia (37).

2. Estrategias de búsqueda

La presente revisión sistemática se realizó de acuerdo con las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (38), una guía destinada a mejorar la transparencia, exhaustividad y precisión de los artículos de revisiones sistemáticas (39). El proceso se llevó a cabo siguiendo estas etapas: definir la pregunta de investigación, seleccionar las palabras clave, construir la ecuación de búsqueda, definir los criterios de selección de los estudios, extraer los datos y, finalmente, evaluar la calidad de los estudios incluidos.

2.1. Pregunta de búsqueda

Se definió la siguiente pregunta de investigación: ¿Cómo pueden las herramientas de la metagenómica ayudarnos a descubrir nuestro microbioma intestinal, comprender su relación con el huésped y explotar estos hallazgos con

finés diagn3sticos y terap3uticos? La pregunta de investigaci3n se formul3 respondiéndolo al marco PECOS como se muestra en la tabla 1:

Tabla 1: Pregunta PECOS

Dominio	Criterios
P (Poblaci3n)	Humanos, muestras fecales (microbiota intestinal)
E (Exposici3n)	Análisis del microbioma intestinal mediante NGS en plataforma Illumina
C (Comparaci3n)	Grupos según dieta/lactancia, presencia de patología, factores ambientales y/o tratamientos (fármacos, antibióticos, TMF, etc.)
O (Outcome/Resultados)	Asociaci3n entre composici3n/funci3n del microbiota y fenotipo clínicol (diagn3stico, severidad, respuesta terap3utica)
Resultados adicionales	Destacar el papel de estos resultados en el manejo diagn3stico y terap3utico
S (Estudio de diseño)	Ensayos clínicos, cohortes, transversales analíticosl, casos-control.

2.2. Palabras claves

Las palabras clave se definieron respondiéndolo a las siguientes preguntas:

Tabla 2: Selecci3n de palabras clave

Pregunta	Respuetsa
¿QUÉ?	El estudio del microbioma intestinal
¿QUIÉN?	Poblaci3n que se sometió a un análisis del microbioma intestinal
¿CUÁNDO?	2017-2025
¿POR QUÉ?	Para comprender el vínculo entre la disbiosis del microbioma y ciertas afecciones, con el fin de mejorar los métodos diagn3sticos y

	terapéuticos, evolucionar el manejo de los pacientes y mejorar la calidad de la atención.
¿CÓMO?	Mediante una recopilación de artículos científicos que cumplan con los criterios de inclusión, con el objetivo de realizar una revisión sistemática sobre la importancia de las herramientas de Secuenciación de Nueva Generación (NGS) en el conocimiento de nuestro microbioma intestinal.
¿CUÁNTOS?	Número de artículos resultantes de la búsqueda bibliográfica.

Las palabras clave y sus sinónimos se recopilaron utilizando un sistema de metadatos MeSh (Medical Subject Headings), el tesoro de vocabulario (Tabla 3)(40)

Tabla 3: Las palabras clave principales y sus sinónimos en inglés

Palabra clave	Metagenomics	Next Generation Sequencing	Gut microbiota
Sinónimos MeSH	Environmental genomics	High-Throughput Nucleotide Sequencing	Gastrointestinal Microbiome
	Community Genomics	Illumina Sequencing	Gut Microbiomes
	Population genomics		Gut Microflora
			Gastrointestinal Flora
			Microbial Community
			Gastric Microbiome
			Enteric Bacteria

2.3. Ecuación de búsqueda y bases de datos

Las bases de datos utilizadas para la búsqueda son tres y son bases de datos científicas del ámbito médico: PubMed, Scopus y ScienceDirect. La Tabla 4 presenta la ecuación de búsqueda y los filtros utilizados.

Tabla 4: Ecuación de búsqueda y filtros utilizados

Base de datos	Ecuación de búsqueda	Filtros utilizados
PubMed	(((((metagenomics[MeSH Terms]) OR (community genomics[Title/Abstract])) AND (next generation sequencing[MeSH Terms])) OR (High-Throughput Nucleotide Sequencing[Title/Abstract])) OR (illumina sequencing[Title/Abstract])) AND (gut microbiota[MeSH Terms]) OR (Gastrointestinal Microbiome[Title/Abstract]) OR (Gut Microflora[Title/Abstract]) OR (Gut Microbiomes[Title/Abstract]))	Tipo de artículo: estudio clínico - ensayo clínico - ensayo clínico controlado – estudio observacional - ensayo controlado aleatorizado Disponibilidad de texto: texto completo gratuito Especies: Humanos Idiomas: inglés, español Años: 2017-2025 Artículos obtenidos: 87 artículos
Scopus	(TITLE (metagenomics) AND (TITLE ("next generation sequencing") OR TITLE ("high throughput sequencing") OR TITLE-ABS-KEY ("illumina sequencing")) AND (TITLE-ABS-KEY ("gut microbiota") OR TITLE-ABS-KEY ("gastrointestinal microbiome") OR TITLE-ABS-KEY ("gut microflora")))	Tipo de documento: Article. Idioma: inglés. Años: 2017–2024. Resultados obtenidos: 9 artículos.
Science direct	("metagenomics") AND ("next generation sequencing") AND ("human gut microbiota")	Tipo de artículo: artículos de investigación. Idioma: inglés. Años: 2017–2025. Tipo de acceso: acceso abierto y archivo abierto. Resultados obtenidos: 60 artículos.

3. Criterios de selección de los estudios

Para la selección de los artículos incluidos en esta revisión, se establecieron criterios de inclusión y exclusión previamente definidos con el objetivo de garantizar la relevancia y la calidad de la evidencia recopilada.

3.1. Criterios de inclusión

- Artículos publicados entre 2017 y 2025.
- Estudios en humanos.
- Publicaciones en inglés o español.
- Estudios que emplean herramientas metagenómicas (16S rRNA o shotgun metagenomics) para analizar el microbioma intestinal humano.
- Trabajos que utilizan plataformas de secuenciación Illumina (MiSeq, HiSeq, NovaSeq, etc.).
- Estudios que establecen una relación entre el microbioma intestinal y un estado fisiológico o patológico (por ejemplo: obesidad, diabetes, cáncer, enfermedades inflamatorias, salud metabólica, etc.).
- Diseños de estudio observacionales, clínicos o experimentales (ensayos clínicos, estudios de cohorte, casos y controles, estudios transversales).
- Artículos disponibles en texto completo.

3.2. Criterios de exclusión

- Artículos publicados antes de 2017
- Estudios en animales o en modelos in vitro.
- Trabajos que no utilicen secuenciación metagenómica (por ejemplo, qPCR, cultivo bacteriano o técnicas no basadas en secuenciación).
- Estudios duplicados entre las distintas bases de datos consultadas.
- Revisiones narrativas, editoriales, cartas al editor o resúmenes de congreso.
- Artículos sin acceso al texto completo.
- Estudios que no establezcan relación con la microbiota intestinal humana o que se centren exclusivamente en otras microbiotas (oral, cutánea, vaginal, etc.).

Resultados

1. Recopilación de datos

Los resultados obtenidos en cada base de datos, utilizando los filtros de búsqueda, se describen a continuación.

PubMed:

La estrategia de búsqueda en PubMed combinó descriptores MeSH y términos en título/resumen relacionados con la microbiota intestinal y las técnicas de secuenciación metagenómica. Se aplicaron filtros para restringir los resultados a estudios en humanos, publicados entre 2017 y 2025 en inglés o español, con diseños observacionales o ensayos clínicos. La búsqueda identificó 87 artículos.

Scopus:

En la base de datos Scopus, la búsqueda se realizó aplicando los términos seleccionados en los campos de título, resumen y palabras clave, con el fin de identificar estudios que abordaran el análisis metagenómico del microbioma intestinal mediante técnicas de secuenciación de nueva generación. Se restringió el rango de años a 2017–2024, ya que los resultados anteriores a 2017 no estaban disponibles en la base de datos. Además, se filtraron únicamente los documentos de tipo *Article* y en idioma inglés, obteniéndose un total de 9 resultados.

ScienDirect:

En la base de datos ScienceDirect, se utilizó la ecuación (“metagenomics”) AND (“next generation sequencing”) AND (“human gut microbiota”), aplicando los filtros de artículos originales (*Research articles*), idioma inglés, rango de años entre 2017 y 2025 y acceso al texto completo. La búsqueda arrojó un total de 60 resultados, centrados en estudios experimentales sobre el microbioma intestinal humano analizado mediante técnicas de secuenciación de nueva generación.

Los resultados de la búsqueda bibliográfica se ordenaron siguiendo los siguientes pasos:

- a. Eliminación de duplicados.
- b. Eliminación de artículos por título.
- c. Eliminación de artículos por resumen.
- d. Eliminación de artículos por texto completo.

2. Artículos retenidos

A partir de las búsquedas realizadas en PubMed, Scopus y ScienceDirect se identificaron inicialmente 156 artículos: 87 en PubMed, 9 en Scopus y 60 en ScienceDirect.

Durante la clasificación por título, se excluyeron 56 artículos por no cumplir los criterios de inclusión, principalmente por no utilizar técnicas metagenómicas basadas en Illumina, no centrarse en la microbiota intestinal humana, tratarse de estudios en animales o en modelos in vitro, o corresponder a revisiones narrativas, editoriales o documentos sin relevancia temática. Tras esta fase, se conservaron 100 artículos (63 de PubMed, 35 de ScienceDirect y 2 de Scopus).

En la clasificación por resumen, se eliminaron 14 artículos adicionales, ya que no mostraban análisis metagenómicos adecuados, no establecían relación entre la microbiota intestinal y un estado fisiológico o patológico, o no aportaban resultados relevantes. Tras esta etapa, se mantuvieron 86 artículos (63 de PubMed, 21 de ScienceDirect y 2 de Scopus).

Finalmente, durante la lectura del texto completo, se excluyeron 60 estudios. Los motivos incluyeron la falta de acceso al texto completo, la ausencia de técnicas metagenómicas basadas en la plataforma Illumina, la falta de relación con la microbiota intestinal humana o la falta de datos suficientes para su inclusión en la revisión. De este modo, se seleccionaron 26 artículos finales para el análisis cualitativo, procedentes de PubMed (n = 25) y de ScienceDirect (n=1). (Figura 3)

Identificación de estudios mediante bases de datos y registros.

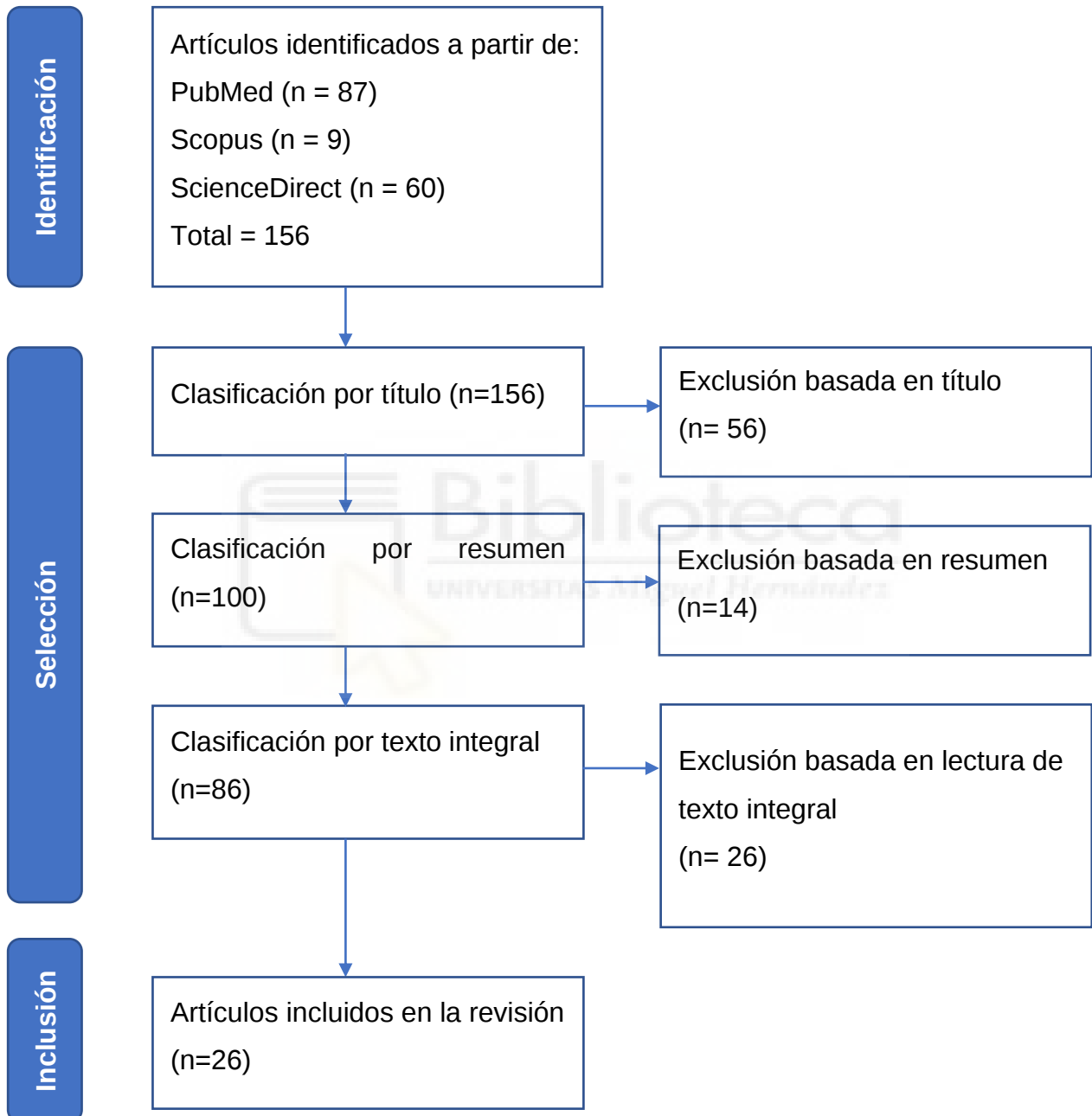
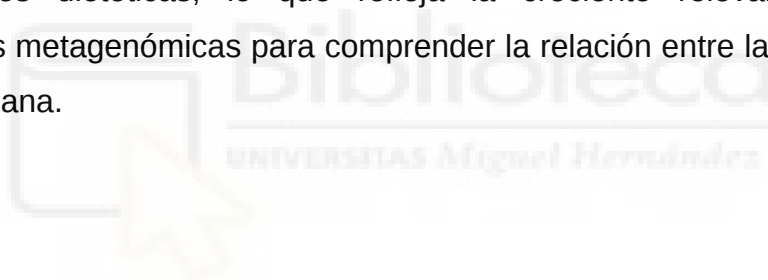


Figura 3: Diagrama de flujo de selección de los estudios

3. Presentación de estudios

Se incluyó un total de 26 estudios con 12703 participantes para investigar la microbiota intestinal mediante secuenciación de nueva generación (NGS). Todos los estudios incluidos utilizaron la tecnología ILLUMINA con las siguientes plataformas de secuenciación: HiSeq 2500, MiSeq, Novaseq 6000, Truseq, NovaSeq S4, NextSeq 500 y Miniseq. La Tabla 5 resume las características de los estudios, incluyendo el tipo de estudio, el país donde se realizó, el tema relacionado con la microbiota, la plataforma de secuenciación y el objetivo del estudio.

En conjunto, los estudios analizados abarcan una amplia variedad de poblaciones y condiciones clínicas, desde adultos sanos hasta pacientes con diabetes tipo 2, obesidad, enfermedades autoinmunes o gastrointestinales, así como intervenciones basadas en probióticos, simbióticos, antibióticos o modificaciones dietéticas, lo que refleja la creciente relevancia de las herramientas metagenómicas para comprender la relación entre la microbiota y la salud humana.



Título	Tipo de estudio	País	Población estudiada	Temática asociada al microbiota	Tipo de tecnología metagenómica	Plataforma de secuenciación	Objetivo de estudio
Effect of long-term azithromycin treatment on gut microbial diversity in children and adolescents with HIV-associated chronic lung disease.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Zimbabue y Malaui	346 niños y adolescentes (6–19 años) con VIH y enfermedad pulmonar crónica asociada	Impacto del tratamiento antibiótico (azitromicina) sobre la diversidad microbiana intestinal en VIH	16S rRNA – región V4	Illumina MiSeq (Reagent v3 kit, 600 ciclos)	Evaluar cambios en la composición y diversidad bacteriana intestinal durante y después del tratamiento prolongado con azitromicina, y correlacionarlos con biomarcadores plasmáticos de inflamación.
A Stress Reduction Intervention for Lactating Mothers Alters Maternal Gut, Breast Milk, and Infant Gut Microbiomes	Ensayo clínico aleatorizado	China y Reino Unido	38 díadas madre–lactante	Estrés materno y eje microbiota–leche–bebé	16S rRNA (V4)	Illumina NovaSeq 6000	Evaluar si una intervención de relajación materna modifica la microbiota materna y del lactante
Comparison of a Daily Steviol Glycoside Beverage compared with a Sucrose Beverage for Four Weeks on Gut Microbiome in Healthy Adults	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego,	Canadá	59 adultos sanos	Efecto de stevia frente al azúcar en la microbioma intestinal	Shotgun metagenómica	Illumina NovaSeq S4	Evaluar si la stevia altera el microbioma intestinal y SCFA fecales
Multi-omics analysis of Gwakhyangjeonggi-san for gastrointestinal complications in atopic dermatitis	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Corea del Sur	52 pacientes con dermatitis atópica	Efecto del tratamiento herbal GJS sobre microbiota e inmunidad	16S rRNA (V3–V4)	Illumina MiSeq	Analizar la modulación microbiana e inmunológica del GJS
Effect of a Multispecies Synbiotic Supplementation on Body Composition, Antioxidant Status, and Gut Microbiomes in Overweight and Obese Subjects: A	Ensayo clínico doble ciego	Tailandia	56 sujetos con sobrepeso u obesidad	Efecto de simbióticos sobre composición microbiana y composición corporal	16S rRNA (V3–V4)	Illumina MiSeq	Evaluar cambios en microbiota y marcadores antioxidantes tras simbióticos

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study.							
Gut Bifidobacteria enrichment following oral Lactobacillus-supplementation is associated with clinical improvements in children with cystic fibrosis	Ensayo clínico doble ciego	Italia y EE. UU.	50 niños con fibrosis quística	Probióticos y función pulmonar	16S rRNA	Illumina MiSeq	Analizar cómo <i>L. rhamnosus</i> GG modula la microbiota y mejora la función pulmonar
Effects of Initial Combinations of Gemigliptin Plus Metformin Compared with Glimepiride Plus Metformin on Gut Microbiota	Ensayo clínico aleatorizado	Corea del Sur	61 pacientes con diabetes tipo 2	Fármacos antidiabéticos y microbiota	16S rRNA (V3–V4)	Illumina MiSeq	Comparar efecto de Gemigliptin+Metformin vs Glimepiride+Metformin
Impact of oral administration of single strain <i>Lactococcus lactis</i> spp. cremoris on immune responses to KLH immunization and gut microbiota	Ensayo clínico doble ciego	Países Bajos	81 adultos sanos	Inmunomodulación por <i>L. lactis</i>	16S rRNA (V4)	Illumina MiSeq	Evaluar efectos de <i>L. lactis</i> spp. cremoris sobre microbiota e inmunidad
Gastrointestinal Microbiome Disruption and Antibiotic-Associated Diarrhea in Children Receiving Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia	Subestudio de ensayo clínico	EE. UU.	66 niños con neumonía	Diarrea asociada a antibióticos y disbiosis	16S rRNA (V4)	Illumina MiSeq	Describir cambios microbianos tras β -lactámicos y asociación con diarrea
A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response relationship study to investigate efficacy of	Ensayo clínico dosis-respuesta	India	80 adultos sanos	Suplementación con FOS y microbiota	16S rRNA (V3–V4)	Illumina MiSeq	Analizar efecto dosis-dependiente de FOS sobre microbiota intestinal

fructo-oligosaccharides (FOS) on human gut microflora							
Lactobacillus reuteri V3401 Reduces Inflammatory Biomarkers and Modifies the Gastrointestinal Microbiome in Adults with Metabolic Syndrome: The PROSIR Study	Ensayo clínico cruzado	España	53 adultos con síndrome metabólico	Probióticos y biomarcadores inflamatorios	16S rRNA (V3–V4)	Illumina MiSeq	Evaluar si L. reuteri V3401 mejora microbiota e inflamación
Structural Alteration of Gut Microbiota during the Amelioration of Human Type 2 Diabetes with Hyperlipidemia by Metformin and a Traditional Chinese Herbal Formula	Ensayo clínico multicéntrico	China	450 pacientes con DM2 + dislipemia	Metformina/herbal formula y microbiota	16S rRNA (V3–V4)	Illumina MiSeq	Comparar efectos de metformina y fórmula herbal sobre microbiota
Dietary Changes Impact the Gut Microbe Composition in Overweight and Obese Men with Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy	Ensayo clínico controlado	EE. UU.	22 hombres con cáncer de próstata y obesidad	Dieta hipocalórica, peso y microbiota	16S rRNA (V4)	Illumina MiSeq	Evaluar cambios en microbiota y agresividad tumoral
Altered fecal microbial and metabolic profiles reveal potential mechanisms underlying anemia in patients with chronic renal failure.	Observacional transversal	China	50 adultos con insuficiencia renal crónica	Microbiota, metabolismo y anemia	Metagenómica shotgun	Illumina NovaSeq 6000	Identificar biomarcadores microbianos–metabólicos en anemia renal
Lupus and inflammatory bowel disease share a common set of microbiome	Observacional comparativo	EE. UU. y Alemania	78 pacientes (SLE, IBD, otros)	Autoinmunidad y microbiota	Metagenómica shotgun	Illumina NovaSeq 6000	Identificar especies y funciones comunes en SLE e IBD

features distinct from other autoimmune disorders							
Gut resistome linked to sexual preference and HIV infection	Observacional transversal	España	156 adultos (129 VIH+, 27 VIH-)	Resistoma y microbiota intestinal	Metagenómica shotgun	Illumina HiSeq	Explorar resistoma intestinal y factores del huésped
The association between BMI and serum uric acid is partially mediated by gut microbiota	Observacional poblacional	China	6 280 adultos	IMC, ácido úrico y microbiota	16S rRNA (V4)	Illumina HiSeq 2500	Analizar mediación del microbioma entre IMC y ácido úrico
Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individuals	Observacional de cohorte	Reino Unido y EE. UU.	1 098 adultos (PREDICT 1)	Dieta habitual y metabolismo	Shotgun metagenómica funcional	Illumina NovaSeq 6000	Asociar dieta, microbiota y biomarcadores cardiometabólicos
Alterations in the gut bacterial microbiome in people with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy	Observacional comparativo	India	83 participantes	Diabetes tipo 2 y retinopatía	16S rRNA (V3–V4)	Illumina HiSeq 2×250	Analizar disbiosis intestinal en DM2 y retinopatía diabética
Population study of the gut microbiome: associations with diet, lifestyle, and cardiometabolic disease	Observacional poblacional	EE. UU.	1 423 adultos	Dieta, estilo de vida y microbiota	16S rRNA (V4)	Illumina MiSeq	Identificar factores que modulan la diversidad microbiana intestinal
The Gut Microbiome Modifies the Association Between a Mediterranean Diet and Diabetes in USA Hispanic/Latino Population	Observacional transversal	EE. UU.	1 742 adultos latinos	Dieta mediterránea, diabetes y microbiota	16S rRNA (V4)	Illumina MiSeq	Evaluar si la microbiota modifica la relación dieta–diabetes
Probiotics maintain the gut microbiome homeostasis during Indian Antarctic expedition by ship	Ensayo clínico longitudinal	India	19 hombres en expedición Antártica	Probióticos y homeostasis microbiana	Shotgun metagenómica	Illumina HiSeq 2500	Evaluar si probióticos mantienen la estabilidad del microbioma

Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features	Ensayo clínico experimental	Israel	25 adultos sanos	Colonización de probióticos	Shotgun + transcriptómica	Illumina NextSeq 500 / HiSeq 2500	Analizar resistencia a colonización por probióticos
Effect of Antibiotic-Mediated Microbiome Modulation on Rotavirus Vaccine Immunogenicity: A Human, Randomized-Control Proof-of-Concept Trial	Ensayo clínico controlado	Países Bajos	66 adultos	Antibióticos y vacuna oral	16S rRNA (V4)	Illumina MiSeq	Evaluar cómo los antibióticos modulan la respuesta vacunal
A Phase 1b Safety Study of SER-287, a Spore-Based Microbiome Therapeutic, for Active Mild to Moderate Ulcerative Colitis	Ensayo clínico fase 1b	EE. UU.	58 pacientes con colitis ulcerosa	Terapia microbiana SER-287	Shotgun metagenómica	Illumina HiSeq	Evaluar seguridad y efectos microbianos de SER-287
Gut microbiota predicts body fat change following a low-energy diet: a PREVIEW intervention study	Ensayo clínico multicéntrico	Finlandia y N. Zelanda	211 adultos con sobrepeso y prediabetes	Predicción de pérdida de grasa por microbiota	16S rRNA (V3–V4)	Illumina MiSeq / HiSeq 2500	Evaluar microbiota como predictor de pérdida de grasa

4. Descripción de resultados

4.1. Tipo de estudios incluidos

Para poder caracterizar la evidencia científica recolectada en esta revisión, se clasificaron los 26 artículos seleccionados de acuerdo a su diseño metodológico. Esta fase permite identificar la naturaleza de los datos recolectados, el nivel de evidencia proporcionado por cada estudio y la diversidad de los enfoques utilizados en la investigación del microbioma intestinal humano hecha a través de metodologías metagenómicas. Los estudios se han separado en ensayos clínicos aleatorizados o controlados, estudios observacionales transversales, basados en cohortes u otros tipos de estudios complementarios. A continuación, en la Figura 4, se indica la distribución porcentual de los tipos de estudios incluidos en la revisión.

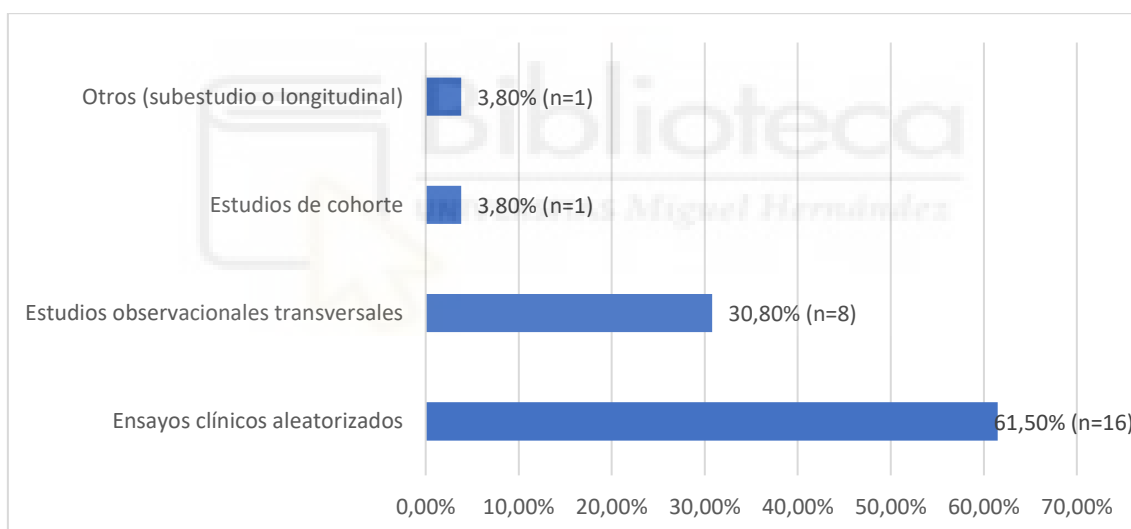


Figura 4: Distribución de diferentes tipos de estudios incluidos

4.2. Distribución de los artículos seleccionados según el país donde se realizó el estudio

La distribución de los artículos seleccionados según el país donde se realizó el estudio (14 países en total) muestra una clara predominancia de los Estados Unidos, con un 23,1 % del total (6 artículos), seguidos por China, que representa el 15,4 % (4 artículos). A continuación, Corea del Sur, India, España y los Países Bajos presentan, cada

uno, una participación del 7,7 % (2 artículos). Finalmente, los países Reino Unido, Finlandia, Italia, Zimbabue, Malaui,

Tailandia, Canadá, Alemania y la región de la Antártida contribuyen con un 3,8 % cada uno.

4.3. Distribución de los artículos seleccionados según el año de publicación

La distribución de los artículos publicados entre 2018 y 2025 no muestra un aumento claro en el número de estudios sobre la microbiota intestinal. Más bien, los datos reflejan un ritmo de publicación bastante estable, con algunos años en los que se publicaron más trabajos y otros con menos, sin una tendencia definida.

Los años 2021 y 2022 fueron los que concentraron más artículos (5 cada uno, un 19,2 %), mientras que 2024 y 2018 presentan cifras algo menores pero aún destacables (4 artículos, 15,4 %). En cambio, 2025 y 2023 registraron valores similares (11,5 %) y 2019 fue el año con menos publicaciones (7,7 %).

En conjunto, estos datos sugieren que el análisis metagenómico de la microbiota intestinal mantiene un interés constante dentro de la comunidad científica, aunque no se observa un crecimiento sostenido en la cantidad de publicaciones durante el periodo estudiado

4.4. Distribución de artículos según temas relacionados con la microbiota intestinal

La distribución de los artículos seleccionados según la temática asociada a la microbiota muestra una predominancia marcada de los estudios centrados en patologías humanas, que representan 57,7 % del total. Los trabajos relacionados con tratamientos farmacológicos o terapéuticos constituyen el 19,2 %, seguidos por los que exploran el papel de la alimentación sobre la microbiota intestinal (11,5 %). Por su parte, los estudios relativos a la lactancia materna y a los factores ambientales representan cada uno el 3,8 %.

Esta clasificación indica que la investigación sobre el microbioma intestinal se ha centrado principalmente en comprender su papel en enfermedades humanas, teniendo en cuenta también los factores nutricionales, terapéuticos y ambientales que influyen en su equilibrio (figura 5).

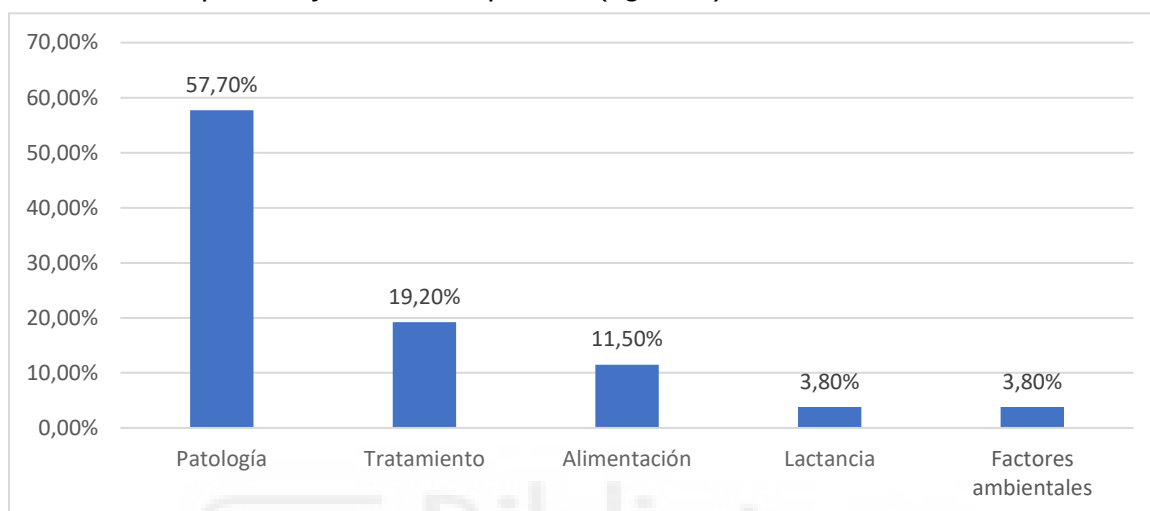


Figura 5: Distribución de la temática relacionada a la microbiota intestinal

4.5. Distribución de los géneros bacterianos dominantes revelados en los artículos seleccionados

Entre los géneros bacterianos más representados, destacan *Bifidobacterium* (50 %) y *Faecalibacterium* (42,3 %), considerados indicadores de la salud intestinal y del equilibrio microbiano. Otros géneros abundantes, como *Bacteroides* (38,5 %) y *Roseburia* (30,8 %), se asocian con el metabolismo de las fibras y la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), esenciales para la homeostasis intestinal. Por el contrario, algunos géneros menos frecuentes, como *Escherichia/Shigella* o *Klebsiella*, se asocian con procesos inflamatorios o con disbiosis en patologías metabólicas e infecciosas. Esta distribución confirma la dualidad funcional del microbioma intestinal, en la que la abundancia relativa de géneros beneficiosos o patógenos depende del estado de salud y de las intervenciones estudiadas.

Discusión

Las tecnologías metagenómicas, como la secuenciación 16S o la metagenómica shotgun basada en Illumina, han cambiado nuestra manera de entender cómo interviene la microbiota intestinal en la salud y las enfermedades, según los estudios incluidos en esta revisión. La evidencia, en general, respalda que no solo es importante qué bacterias están presentes, sino también qué funciones cumplen y cómo interactúan con el huésped.

Un primer conjunto de trabajos se enfocó en las repercusiones de los tratamientos farmacológicos y de los antibióticos. En la población pediátrica, los macrólidos provocaron una disminución significativa de la diversidad intestinal y un cambio en la composición microbiana durante meses (41), pero los antibióticos para neumonía se relacionaron con una mayor inestabilidad de la microbiota y un riesgo más alto de diarrea vinculada a antibióticos, con perfiles disbióticos dominados por *Proteobacteria* (42). Harris et al. demostraron que la microbiota funciona como modulador de la inmunidad, ya que la administración de antibióticos antes de una vacuna oral contra el rotavirus alteró la respuesta inmune temprana y promovió la replicación del virus vacunal. La combinación de gemigliptina y metformina provocó, en el área metabólica, alteraciones a nivel microbiano relacionadas con un control glucémico más eficaz, como la disminución de *Firmicutes* y la elevación de géneros asociados a un metabolismo más beneficioso (43). La metagenómica shotgun demostró que, en la insuficiencia renal crónica, la disminución de bacterias generadoras de SCFAs y el incremento de *Proteobacteria* están relacionados con anemia y deterioro renal. Esto sugiere un componente inflamatorio mediado por el microbioma (44).

Otro grupo de estudios analizó la relación entre la dieta, el estilo de vida y la salud cardiometabólica. Se notó que la variedad de microorganismos se reduce cuando el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo cardiovascular aumentan; al mismo tiempo, se vinculó a bacterias que metabolizan fibra y producen butirato en una alimentación sana, como es la dieta mediterránea o el consumo elevado de verduras y frutas (45). Según Wang et al., en una extensa cohorte hispano-latina, la adherencia a la dieta mediterránea se correlacionó con un mayor

número de metabolizadores de la fibra; sin embargo, su efecto protector contra la diabetes dependió de la composición inicial de la microbiota, sobre todo de la presencia de *Prevotella*.

En un ensayo con dietas de baja energía, se observó que el aumento en la riqueza y diversidad bacteriana estaba fuertemente relacionado con la disminución de grasa corporal y los perfiles microbianos basales que predecían la reacción (46). Un estudio realizado con más de 6.000 sujetos a nivel poblacional reveló que una parte de la conexión entre la obesidad y los altos niveles de ácido úrico está mediada por alteraciones microbianas específicas, resaltando el rol de *Proteobacteria* y de géneros como *Ralstonia* (47). Según Asnicar et al., la metagenómica shotgun también descubrió firmas microbianas asociadas con una mejor salud cardiometabólica y un aumento de la calidad de la dieta, identificando especies clave como *Anaerostipes hadrus*, *Roseburia hominis* y *Faecalibacterium prausnitzii*.

En el contexto de las intervenciones específicas, los prebióticos y los probióticos tuvieron impactos distintos, pero significativos. La suplementación con fructo-oligosacáridos, incrementó la diversidad y enriqueció las bacterias beneficiosas en función de la dosis, , aunque estos cambios desaparecieron tras interrumpir la intervención (48). Un probiótico con *Lactobacillus reuteri* aumentó la presencia del género *Akkermansia* y disminuyó los biomarcadores de inflamación en adultos con síndrome metabólico, aunque no se observaron cambios significativos en la diversidad global (49).

La metagenómica shotgun reveló que los probióticos mantienen la homeostasis microbiana ante una alteración profunda en el grupo placebo (50) en circunstancias de estrés elevado, como durante un viaje marítimo a la Antártida. La disminución del estrés en madres lactantes afectó la microbiota intestinal y la leche, así como la del lactante, lo que indica una interrelación entre el eje intestino-cerebro y el eje entero-mamario (51). Además, Zmora et al. observaron que la colonización por probióticos no es homogénea entre las personas y está determinada por las características básicas del huésped y de su microbiota, lo que enfatiza la importancia de intervenciones individualizadas.

La función de la microbiota en enfermedades crónicas avanzadas también se ha demostrado en diversos estudios. Das et al. encontraron que, en la diabetes tipo 2 y la retinopatía diabética, a medida que la enfermedad progresaba, se observaba un gradiente de disbiosis, con una disminución progresiva de las bacterias que producen SCFAs y una modificación de las redes de interacción microbiana.

Por otro lado, la metagenómica ha revelado una firma microbiana dominada por *Proteobacteria* en hombres con cáncer de próstata, así como vínculos entre ciertos géneros proinflamatorios y la agresividad del tumor (52).

Finalmente, ciertos estudios subrayan un cambio de paradigma desde una perspectiva funcional hacia la descripción taxonómica. En enfermedades autoinmunes, la metagenómica de shotgun reveló que varias entidades clínicas pueden tener una firma microbiana funcional idéntica y que las rutas metabólicas son los mejores indicadores de enfermedad (53), no necesariamente las especies. La combinación de metabolómica con metagenómica facilitó, en otras investigaciones, la identificación de mecanismos de acción de tratamientos naturales y de restauración funcional en terapias que utilizan consorcios bacterianos definidos, como SER-287 para la colitis ulcerosa.

En general, la evidencia disponible muestra que las tecnologías Illumina facilitan no solo la caracterización de la estructura del microbioma intestinal, sino también su vinculación con estados de salud, patrones dietéticos y respuestas farmacológicas. Los hallazgos apoyan el rol de la metagenómica como un instrumento fundamental para progresar hacia intervenciones más individualizadas y para entender a fondo cómo contribuye el ecosistema intestinal a la salud de las personas, pese a las restricciones metodológicas y al predominio de estudios asociativos.

Conclusión

El análisis de los estudios incorporados confirma que el enfoque en la microbiota intestinal ha sido radicalmente transformado por las herramientas metagenómicas basadas en Illumina. Gracias a estas metodologías, en la actualidad sabemos que la microbiota no es un componente inmutable, sino un ecosistema dinámico que reacciona a nuestros alimentos, a las medicinas que ingerimos, al estrés e incluso a la condición de nuestras enfermedades.

Los trabajos analizados satisfacen las metas propuestas desde el principio: en primer lugar, demuestran que la metagenómica permite determinar con precisión cómo se modifica la microbiota en diferentes contextos, desde la aplicación de antibióticos hasta enfermedades metabólicas o procesos de inflamación más avanzados. En segundo lugar, muestran que no solo es relevante qué bacterias están presentes, sino también qué funciones desempeñan y cómo pueden afectar la inflamación, el metabolismo, la inmunidad o la respuesta a los tratamientos. Finalmente, la metagenómica tiene un enorme potencial en el ámbito clínico; según lo indican los estudios, es capaz de ayudarnos a prever a quién le responderá mejor una dieta, a qué pacientes son más susceptibles a ciertos medicamentos y a qué tratamientos podrían ser más individualizados.

En general, los hallazgos indican que la metagenómica nos permite estudiar la microbiota y, además de enriquecer nuestro conocimiento científico, ofrece una nueva y más precisa manera de comprender la salud. Es probable que, conforme estas herramientas continúen mejorándose, se integren en la práctica clínica común y nos faciliten el diseño de estrategias más personalizadas. La metagenómica se convierte en una herramienta que nos ayuda a comprender la microbiota y a maximizar su potencial, mientras que la microbiota pasa de ser una mera acompañante a convertirse en un componente esencial de nuestra salud.

Referencias

1. Jandhyala SM. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787.
2. Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, Soleimanpour S. A Comprehensive Review on the Role of the Gut Microbiome in Human Neurological Disorders. *Clin Microbiol Rev*. 2022 Jan 19;35(1).
3. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017 Aug 28;74(16):2959–77.
4. Jünemann S, Kleinbölting N, Jaenicke S, Henke C, Hassa J, Nelkner J, et al. Bioinformatics for NGS-based metagenomics and the application to biogas research. *J Biotechnol*. 2017 Nov;261:10–23.
5. Neish AS. Microbes in Gastrointestinal Health and Disease. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):65–80.
6. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*. 2016 Jan;164(3):337–40.
7. Savage DC. MICROBIAL ECOLOGY OF THE GASTROINTESTINAL TRACT. *Annu Rev Microbiol*. 1977 Oct;31(1):107–33.
8. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2010 Jul;90(3):859–904.
9. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch S V, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*. 2018 Apr 1;24(4):392–400.
10. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006 Jul;7(7):688–93.
11. Shulman ST, Friedmann HC, Sims RH. Theodor Escherich: The First Pediatric Infectious Diseases Physician? *Clinical Infectious Diseases*. 2007 Oct 15;45(8):1025–9.
12. Lagier JC, Hugon P, Khelaifia S, Fournier PE, La Scola B, Raoult D. The Rebirth of Culture in Microbiology through the Example of Culturomics To Study Human Gut Microbiota. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jan;28(1):237–64.
13. Blottière HM, Doré J. Impact des nouveaux outils de métagénomique sur notre connaissance du microbiote intestinal et de son rôle en santé humaine. *médecine/sciences*. 2016 Nov 23;32(11):944–51.
14. Asnicar F, Berry SE, Valdes AM, Nguyen LH, Piccinno G, Drew DA, et al. Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individuals. *Nat Med*. 2021 Feb 11;27(2):321–32.
15. Donnet-Hughes A, Perez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, et al. Potential role of the intestinal microbiota of the mother in neonatal

- immune education. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2010 Aug 15;69(3):407–15.
16. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Med Interne*. 2016 Jun;37(6):418–23.
 17. Debré P, Le Gall JY. Le microbiote intestinal.
 18. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012 Sep 12;489(7415):242–9.
 19. Delzenne NM, Cani PD. Implication de la flore intestinale dans le métabolisme énergétique. *médecine/sciences*. 2008 May 15;24(5):505–10.
 20. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. *Science (1979)*. 2012 Jun 8;336(6086):1262–7.
 21. Hooper L. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol*. 2004 Mar;12(3):129–34.
 22. Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2004 Jun;4(6):478–85.
 23. Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lécuyer E, Mulder I, Lan A, Bridonneau C, et al. The Key Role of Segmented Filamentous Bacteria in the Coordinated Maturation of Gut Helper T Cell Responses. *Immunity*. 2009 Oct;31(4):677–89.
 24. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic T reg Cell Homeostasis. *Science (1979)*. 2013 Aug 2;341(6145):569–73.
 25. Mondot S, de Wouters T, Doré J, Lepage P. The Human Gut Microbiome and Its Dysfunctions. *Digestive Diseases*. 2013;31(3–4):278–85.
 26. Louvel G, Der Sarkissian C, Hanghøj K, Orlando L. meta <sc>BIT</sc>, an integrative and automated metagenomic pipeline for analysing microbial profiles from high-throughput sequencing shotgun data. *Mol Ecol Resour*. 2016 Nov 22;16(6):1415–27.
 27. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar;464(7285):59–65.
 28. Koren O, Knights D, Gonzalez A, Waldron L, Segata N, Knight R, et al. A Guide to Enterotypes across the Human Body: Meta-Analysis of Microbial Community Structures in Human Microbiome Datasets. *PLoS Comput Biol*. 2013 Jan 10;9(1):e1002863.
 29. Nielsen HB, Almeida M, Juncker AS, Rasmussen S, Li J, Sunagawa S, et al. Identification and assembly of genomes and genetic elements in

- complex metagenomic samples without using reference genomes. *Nat Biotechnol*. 2014 Aug 6;32(8):822–8.
30. Rosenthal M, Goldberg D, Aiello A, Larson E, Foxman B. Skin microbiota: Microbial community structure and its potential association with health and disease. *Infection, Genetics and Evolution*. 2011 Jul;11(5):839–48.
 31. Davis-Richardson AG, Ardisson AN, Dias R, Simell V, Leonard MT, Kemppainen KM, et al. *Bacteroides dorei* dominates gut microbiome prior to autoimmunity in Finnish children at high risk for type 1 diabetes. *Front Microbiol*. 2014 Dec 10;5.
 32. Li D, Wang P, Wang P, Hu X, Chen F. The gut microbiota: A treasure for human health. *Biotechnol Adv*. 2016 Nov;34(7):1210–24.
 33. Doré J, Blottière H. The influence of diet on the gut microbiota and its consequences for health. *Curr Opin Biotechnol*. 2015 Apr;32:195–9.
 34. Bawa M, Saraswat VA. Gut–Liver Axis: Role of Inflammasomes. *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Jun;3(2):141–9.
 35. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 2015 Oct 14;9.
 36. Teixeira TFS, Collado MC, Ferreira CLLF, Bressan J, Peluzio M do CG. Potential mechanisms for the emerging link between obesity and increased intestinal permeability. *Nutrition Research*. 2012 Sep;32(9):637–47.
 37. Hu T, Chitnis N, Monos D, Dinh A. Next-generation sequencing technologies: An overview. *Hum Immunol*. 2021 Nov;82(11):801–11.
 38. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;n71.
 39. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghera D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647–g7647.
 40. National Library of Medicine. Medical Subject Headings (MeSH) [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>
 41. Flygel TT, Bargheet A, Abotsi RE, Claassen-Weitz S, Simms V, Hjerde E, et al. Effect of long-term azithromycin treatment on gut microbial diversity in children and adolescents with HIV-associated chronic lung disease. *EBioMedicine*. 2025 Aug;118:105832.
 42. Yu J, Zhang Y, Wells JCK, Wei Z, Bajaj-Elliott M, Nielsen DS, et al. A Stress Reduction Intervention for Lactating Mothers Alters Maternal Gut, Breast Milk, and Infant Gut Microbiomes: Data from a Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2024 Apr 6;16(7):1074.

43. Kwok D, Scott C, Strom N, Au-Yeung F, Lam C, Chakrabarti A, et al. Comparison of a Daily Steviol Glycoside Beverage compared with a Sucrose Beverage for Four Weeks on Gut Microbiome in Healthy Adults. *J Nutr.* 2024 Apr;154(4):1298–308.
44. Ko MM, Shin S, Kim MH, Kang M, Baek M gyung, Yi H, et al. Multi-omics analysis of Gwakhyangjeonggi-san for gastrointestinal complications in atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *J Ethnopharmacol.* 2024 Jan;319:117256.
45. Oraphruek P, Chusak C, Ngamukote S, Sawaswong V, Chanchaem P, Payungporn S, et al. Effect of a Multispecies Synbiotic Supplementation on Body Composition, Antioxidant Status, and Gut Microbiomes in Overweight and Obese Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients.* 2023 Apr 13;15(8):1863.
46. Ray KJ, Santee C, McCauley K, Panzer AR, Lynch S V. Gut Bifidobacteria enrichment following oral Lactobacillus-supplementation is associated with clinical improvements in children with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2022 Dec 28;22(1):287.
47. Lim S, Sohn M, Florez JC, Nauck MA, Ahn J. Effects of Initial Combinations of Gemigliptin Plus Metformin Compared with Glimepiride Plus Metformin on Gut Microbiota and Glucose Regulation in Obese Patients with Type 2 Diabetes: The INTESTINE Study. *Nutrients.* 2023 Jan 3;15(1):248.
48. Saghari M, Gal P, Grievink HW, Klaassen ES, Itano A, McHale D, et al. Impact of oral administration of single strain Lactococcus lactis spp. cremoris on immune responses to keyhole limpet hemocyanin immunization and gut microbiota: A randomized placebo-controlled trial in healthy volunteers. *Front Immunol.* 2022 Dec 7;13.
49. Kwon J, Kong Y, Wade M, Williams DJ, Creech CB, Evans S, et al. Gastrointestinal Microbiome Disruption and Antibiotic-Associated Diarrhea in Children Receiving Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis.* 2022 Sep 21;226(6):1109–19.
50. Tandon D, Haque MM, Gote M, Jain M, Bhaduri A, Dubey AK, et al. A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response relationship study to investigate efficacy of fructo-oligosaccharides (FOS) on human gut microflora. *Sci Rep.* 2019 Apr 2;9(1):5473.
51. Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Del Castillo-Codes I, Arraiza-Irigoyen C, Tercero-Lozano M, Camacho J, et al. Lactobacillus reuteri V3401 Reduces Inflammatory Biomarkers and Modifies the Gastrointestinal Microbiome in Adults with Metabolic Syndrome: The PROSIR Study. *Nutrients.* 2019 Jul 31;11(8):1761.
52. Tong X, Xu J, Lian F, Yu X, Zhao Y, Xu L, et al. Structural Alteration of Gut Microbiota during the Amelioration of Human Type 2 Diabetes with Hyperlipidemia by Metformin and a Traditional Chinese Herbal Formula: a

- Multicenter, Randomized, Open Label Clinical Trial. *mBio*. 2018 Jul 5;9(3).
53. Frugé AD, Ptacek T, Tsuruta Y, Morrow CD, Azrad M, Desmond RA, et al. Dietary Changes Impact the Gut Microbe Composition in Overweight and Obese Men with Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy. *J Acad Nutr Diet*. 2018 Apr;118(4):714-723.e1.
 54. Wang H, Xue W, Cheng J, He Y, Song Y, Hu D, et al. Altered fecal microbial and metabolic profiles reveal potential mechanisms underlying anemia in patients with chronic renal failure. *Microbiol Spectr*. 2025 Aug 5;13(8).
 55. Zhou H, Balint D, Shi Q, Vartanian T, Kriegel MA, Brito I. Lupus and inflammatory bowel disease share a common set of microbiome features distinct from other autoimmune disorders. *Ann Rheum Dis*. 2025 Jan;84(1):93–105.
 56. Rubio Garcia E, Casadellà M, Parera M, Vila J, Paredes R, Noguera-Julian M. Gut resistome linked to sexual preference and HIV infection. *BMC Microbiol*. 2024 Jun 8;24(1):201.
 57. Duan Z, Fu J, Zhang F, Cai Y, Wu G, Ma W, et al. The association between BMI and serum uric acid is partially mediated by gut microbiota. *Microbiol Spectr*. 2023 Oct 17;11(5).
 58. Das T, Jayasudha R, Chakravarthy S, Prashanthi GS, Bhargava A, Tyagi M, et al. Alterations in the gut bacterial microbiome in people with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Sci Rep*. 2021 Feb 2;11(1):2738.
 59. Walker RL, Vlamakis H, Lee JWJ, Besse LA, Xanthakis V, Vasan RS, et al. Population study of the gut microbiome: associations with diet, lifestyle, and cardiometabolic disease. *Genome Med*. 2021 Dec 17;13(1):188.
 60. Wang DD, Qi Q, Wang Z, Usyk M, Sotres-Alvarez D, Mattei J, et al. The Gut Microbiome Modifies the Association Between a Mediterranean Diet and Diabetes in USA Hispanic/ Latino Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):e924–34.
 61. Srivastava AK, Rohil V, Bhushan B, Eslavath MR, Gupta H, Chanda S, et al. Probiotics maintain the gut microbiome homeostasis during Indian Antarctic expedition by ship. *Sci Rep*. 2021 Sep 22;11(1):18793.
 62. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S, et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell*. 2018 Sep;174(6):1388-1405.e21.
 63. Harris VC, Haak BW, Handley SA, Jiang B, Velasquez DE, Hykes BL, et al. Effect of Antibiotic-Mediated Microbiome Modulation on Rotavirus Vaccine Immunogenicity: A Human, Randomized-Control Proof-of-Concept Trial. *Cell Host Microbe*. 2018 Aug;24(2):197-207.e4.

64. Henn MR, O'Brien EJ, Diao L, Feagan BG, Sandborn WJ, Huttenhower C, et al. A Phase 1b Safety Study of SER-287, a Spore-Based Microbiome Therapeutic, for Active Mild to Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(1):115-127.e30.
65. Jian C, Silvestre MP, Middleton D, Korpela K, Jalo E, Broderick D, et al. Gut microbiota predicts body fat change following a low-energy diet: a PREVIEW intervention study. *Genome Med*. 2022 Dec 23;14(1):54.
66. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1022–3.
67. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008 Oct 28;105(43):16731–6.
68. Wilkins T, Sequoia J, Jennings W, Dorn B. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence [Internet]. Vol. 96. 2017. Available from: www.aafp.org/afp.

