

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, NATURALES Y AMBIENTALES

CARRERA DE MICROBIOLOGÍA

Enfoque metagenómico para diagnóstico y tratamiento de enfermedades de piel.

Monografía previa a la obtención del título de: Licenciado en Microbiología

CRISTINA CECIBEL GARZÓN ROMERO

Quito, 2025

CERTIFICACIÓN

Certifico que la Disertación de Licenciatura en Microbiología de la señorita Cristina Cecibel Garzón Romero ha sido concluida de conformidad con las normas establecidas; por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.

Doris Jimena Vela Peralta
Directora de la Disertación
Quito, 8 de enero del 2026

DEDICATORIA

A Dios, a mi familia y a todos los ángeles que en el camino me brindaron asistencia, soporte, y guía.

TABLA DE CONTENIDOS

1.	RESUMEN	1
	Palabras clave	2
2.	ABSTRACT	2
	Key words	3
3.	INTRODUCCIÓN	3
4.	OBJETIVOS	9
	OBJETIVO GENERAL	9
	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
5.	DESARROLLO TEÓRICO	9
	5.2 La metagenómica como herramienta diagnóstica	13
	5.3 Interacciones huésped-microbioma y regulación inmunológica cutánea	14
	5.4 Avances tecnológicos en diagnóstico metagenómico	15
	5.5 Flujo de informático estándar para diagnóstico meta genómica cutáneo	15
	5.6 Herramientas, bases de datos y decisiones técnicas críticas	17
	5.7 Interpretación clínica, validación y criterios de reporte	17
	5.8 Perspectivas: IA, modelos funcionales y gobernanza de datos	18
	5.9 Limitaciones actuales y desafíos metodológicos en la metagenómica cutánea clínica ..	19
	5.10 Avance integrado y orientado a evidencia metagenómica para diagnóstico cutáneo	23
	5.11 Microbioma cutáneo en dermatitis atópica y psoriasis: disbiosis estructural y consistencia taxonómica.....	24
	5.12 Aplicación de la metagenómica en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades cutáneas	28
6.	CONCLUSIONES	31
7.	REFERENCIAS	33

1. RESUMEN

La piel funciona como un complejo ecosistema donde la interacción balanceada entre el huésped y su microbiota resulta esencial para mantener la salud cutánea (homeostasis) y prevenir el desarrollo de enfermedades dermatológicas de origen inflamatorio, infeccioso o neoplásico. Las disrupciones en este equilibrio microbiano, conocidas como disbiosis, han impulsado la necesidad de herramientas moleculares avanzadas para su caracterización. Este trabajo de investigación se enfoca en la aplicación de la metagenómica como una estrategia integral para analizar la composición y función del microbioma cutáneo, destacando su valor en el diagnóstico y la orientación terapéutica de las patologías de la piel. A lo largo de la monografía, se examinan los principales patrones taxonómicos y funcionales alterados en diversas afecciones cutáneas, al tiempo que se resaltan las limitaciones de los métodos microbiológicos tradicionales frente a la complejidad ecológica de estas comunidades. Se subraya el poder de la secuenciación metagenómica de *shotgun* para superar estas limitaciones, ya que permite identificar microorganismos con alta resolución (a nivel de especie y cepa) y detectar el repertorio genético completo, incluyendo genes asociados con la virulencia, la resistencia a antimicrobianos y funciones metabólicas críticas para la patogénesis cutánea. Además, se detalla la metodología completa del *workflow* metagenómico aplicado a la piel, que abarca desde la recolección y optimización de la extracción de ADN (un paso crítico debido a la baja biomasa microbiana de la piel) hasta el análisis bioinformático e interpretación clínica de los datos. Este enfoque permite la integración de la información taxonómica y funcional con el estado clínico del paciente, facilitando diagnósticos más precisos y una mejor planificación terapéutica. Finalmente, se presenta ejemplos clínicos (como dermatitis atópica, acné, psoriasis e infecciones) donde la metagenómica ha demostrado ser una herramienta valiosa, lo que refuerza su potencial para apoyar la dermatología de precisión. En resumen, la metagenómica se establece como una metodología fundamental para lograr una comprensión más profunda e integradora de las enfermedades cutáneas, permitiendo el

avance hacia estrategias diagnósticas y terapéuticas personalizadas y basadas en la ecología microbiana del huésped.

Palabras clave

Microbioma, Metagenómica, Shotgun, Bioinformática, Dermatología

2. ABSTRACT

The skin functions as a complex ecosystem in which the balanced interaction between the host and its microbiota is essential for maintaining cutaneous health (homeostasis) and preventing the development of inflammatory, infectious, or neoplastic dermatological diseases. Disruptions of this microbial equilibrium, known as dysbiosis, have driven the need for advanced molecular tools to characterize it. This research work focuses on the application of metagenomics as an integrated strategy to analyze the composition and function of the cutaneous microbiome, highlighting its value in diagnosing and guiding therapy for skin pathologies. Throughout the monograph, the main taxonomic and functional patterns altered in various cutaneous conditions are examined, while also emphasizing the limitations of traditional microbiological methods in the face of the ecological complexity of these communities. The power of shotgun metagenomic sequencing is underscored, as it overcomes these limitations by enabling high-resolution identification of microorganisms (to the species and strain level) and detection of the complete genetic repertoire, including genes linked to virulence, antimicrobial resistance, and metabolic functions critical to cutaneous pathogenesis. In addition, the complete metagenomic workflow applied to skin is described, covering everything from sample collection and optimized DNA extraction (a critical step due to the low microbial biomass of the skin) to bioinformatic analysis and clinical interpretation of the data. This approach allows integration of taxonomic and functional information with the patient's clinical status, facilitating more precise diagnoses and better therapeutic planning. Finally, the document presents clinical examples (such as atopic dermatitis, acne, psoriasis, and infections) where metagenomics has proven to be a valuable tool, reinforcing its potential

to support precision dermatology. In summary, metagenomics is established as a fundamental methodology for achieving a deeper, more integrative understanding of skin diseases, enabling the advancement of personalized diagnostic and therapeutic strategies based on the host's microbial ecology.

Key words

Microbiome, Metagenomics, Shotgun, Bioinformatics, Dermatology

3. INTRODUCCIÓN

La microbiota de una persona puede condicionar la salud de forma tajante. Ya se ha establecido la influencia que presenta en el funcionamiento del organismo en general. Desde el microbioma intestinal que condiciona procedimientos fisiológicos importantes como desarrollo y mantenimiento del sistema inmune (Berg et al., 2020), hasta la susceptibilidad del organismo a infecciones y respuestas inflamatorias propias (Ojala et al., 2023).

El papel del microbioma en enfermedades de piel se ha discutido ampliamente. Se sabe que dado a que las poblaciones microbianas influyen en ciertos procesos inflamatorios, hay enfermedades que son fuertemente influenciadas por disbiosis. Afecciones como dermatitis atópica, psoriasis, úlceras bacterianas, malassezia y micosis son ejemplos de esto (Lephart & Naftolin, 2022).

La primera mención en la literatura de un tratamiento basado en aplicación de bacterias es en 1912, donde ya se reporta la efectividad de la terapia tópica bacteriana (França, 2021). La aplicación de probióticos y postbióticos no solo modula las reacciones inflamatorias de la piel sino que también provoca un efecto de competencia entre microorganismos que resulta positivo cuando son bien utilizadas (Alves et al., 2024).

En el mercado hay varios tratamientos a base de bacterias que se utilizan como terapia principal o coadyuvante. En el Ecuador, existen productos que son ampliamente

utilizados por médicos dermatólogos para el tratamiento de disbiosis provocadas por dermatitis atópica en pacientes pediátricos (Suárez, 2024). En su mayoría, los probióticos que se usan para la piel son orales. Hay muy poca investigación sobre terapia con probióticos tópicos y menos con microorganismos específicos de la piel, aún así, los pocos ensayos clínicos al respecto a muestran resultados prometedores (Yu et al., 2020).

Recientes avances en bioingeniería bacteriana han permitido el desarrollo de cepas tópicas diseñadas para modular la inmunidad local (Lee et al., 2022), secretar péptidos antimicrobianos (Knödlseher et al., 2024) y restaurar el equilibrio cutáneo en patologías inflamatorias (Yang et al., 2022).

Con el fin de describir el microbioma de la piel de las personas, se pueden llevar a cabo varios procedimientos: desde el tradicional hisopado para siembra en medio pasando por el inmunoensayo de flujo lateral serológico hasta la tecnología de secuenciación de nueva generación (Huang et al., 2021).

Mientras que los métodos de identificación tradicionales tienen la capacidad de detectar únicamente microorganismos cultivables, la secuenciación de nueva generación presenta la oportunidad de conocer el origen de la infección de forma precisa, rápida y con un margen de error abismalmente menor (Oh & Voigt, 2025). En caso de cultivos de sangre y heridas de pacientes con infecciones de tejido blando y piel, el porcentaje de rendimiento de identificación del patógeno no pasa del 30% (Q. Wang et al., 2020a). Se ha demostrado que la combinación de secuenciación metagenómica y transcriptómica aumentó en la detección de patógenos hasta un 78% y permite diferenciar entre microorganismos activos y residuales lo que refuerza su valor diagnóstico (Chia et al., 2025).

El inconveniente con la determinación del microbioma en general es la diversidad de condiciones ambientales que presenta cada individuo (Ying et al., 2015). También se sabe que ciertas características fisiológicas de la piel, incluida la función de las glándulas sebáceas, el flujo sanguíneo y el pH, pueden estar intrínsecamente asociadas con cambios

en la diversidad y composición del microbioma de la piel (Santiago-Rodriguez et al., 2023a). Por supuesto, es virtualmente imposible determinar con certeza un microbioma general para toda la población humana (Gómez García et al., 2022) por lo que surge la necesidad de describirlo en casos específicos que lo requieran, como es el caso de las patologías que tienen relación directa con las poblaciones microbianas (O'Neill & Gallo, 2018). Este es el caso incluso de la resistencia que ciertos tumores presentan frente a tratamientos protocolarios, como 5-fluoracilo (LaCourse et al., 2022) o quimioterapias debido a la simbiosis que las células tumorales mantienen con los microorganismos que tienen cerca (Oliva et al., 2021).

Un estudio en dicha microbiología reportó que el microbioma cutáneo asociado a melanoma modula la eficacia y mundo terapéutica a través de metabolitos bacterianos que influyen en las vías del interferón tipo uno evidenciando la interacción entre el microambiente tumoral y la microbiota (Heinken et al., 2021).

El método más utilizado para este fin es la secuenciación de nueva generación. Esta tiene varias opciones siendo secuenciación Illumina y Nanopore las más utilizadas y dentro de estas se menciona mucho la secuenciación en escopeta. Se discute el rendimiento en varios aspectos de tres formas de secuenciamiento: Illumina MiSeq y Roche454, en el que se concluyó que no hay diferencias significativas entre los resultados de filo y especie (Castelino et al., 2017); lo que si se indica es que el estudio se debe diseñar en base a las condiciones y contexto del experimento para poder adecuarlo lo mejor posible para asegurar su éxito (Bokulich et al., 2020).

Los nuevos protocolos de esa condición híbrida dando por Illumina se han convertido en la metodología de referencia para análisis de piel pues combinan la alta precisión de lecturas cortas con la resolución estructural de las lecturas largas lo que facilita la identificación de varias variantes bacterianas funcionales y reconstrucción de meta genomas completos (Heinken et al., 2021).

La implementación de secuenciación de nueva generación en el ámbito clínico ha ido en aumento y cada vez se vuelve más rutinario su uso (Wensel et al., 2022a). A pesar del costo elevado que presenta, el uso permite un diagnóstico preciso que los métodos de cultivo de microorganismos tradicionales no proveen. En ocasiones, cuando la casa de salud no destina recursos al área metagenómica, el diagnóstico por secuenciación de nueva generación es utilizado únicamente para cuadros clínicos graves, como afecciones respiratorias agudas, infecciones de las vías urinarias, entre otros.

No obstante, en países con sistemas de salud limitado se ha propuesto la integración de plataformas portátiles de secuenciación rápida que reducen los costos de operación hasta un 60% y permiten análisis del tiempo real de lesiones cutáneas acercando esta tecnología a contextos de menor infraestructura (Pillay et al., 2024).

En el área de salud se ha hablado mucho sobre la importancia de la ecología microbiana en el bienestar humano, esto ha resultado en innumerables ensayos que describen esta relación (Rodríguez & Rodríguez, 2020).

El mantener el equilibrio de la microbiota del cuerpo, en la práctica, es complicado. Con tantos factores que influyen es imposible tener poblaciones estables en el cuerpo y, dado a que esto condiciona de forma tan tajante la salud de la piel, es necesario tener un conocimiento claro del funcionamiento del cuerpo humano como hábitat de poblaciones microbianas para poder aprovechar las interacciones metabólicas en pro de la salud.

Además, los nuevos modelos computacionales de integración huésped-microbioma han revelado que pequeñas alteraciones en la composición bacteriana puede traducirse en disfunciones inmunológicas amplificadas estos modelos predictivos permiten entender por qué los tratamientos antimicrobianos convencionales pueden fracasar en restaurar la homeostasis microbiana (Tito et al., 2024).

Un estudio comparó la eficacia de un cultivo de piel contra la secuenciación de nueva generación y encontró una tasa de concordancia del 19%, en varios casos incluso se

detectaron microorganismos diferentes en comparación de los dos métodos. De igual manera, en cultivos de infecciones de tejido blando y piel que resultaron negativos se encontraron patógenos raros o no cultivables como *Bartonella henselae*, *Vibrio vulnificus* y *Legionella pneumophila* (Q. Wang et al., 2020a).

El análisis metagenómico en el ámbito clínico es costoso y muchas veces inaccesible para laboratorios de diagnóstico. Sin embargo, esto se da de la mano con diagnósticos que muchas veces no cumplen los requerimientos del paciente. Con esto se ve una clara necesidad de visibilizar este método como mejora al diagnóstico de enfermedades de piel.

En ese sentido los avances en inteligencia artificial aplicados al análisis metagenómico como redes neuronales para clasificación taxonómica profunda están reduciendo el tiempo de análisis de días a minutos lo que representa un punto de inflexión en la aplicabilidad clínica del enfoque.

Dentro de la industria farmacéutica y cosmética se ve un interés creciente dentro del campo del microbioma. La producción de formulaciones que contengan probióticos o prebióticos cada vez toma más fuerza debido al creciente interés de la población en el tema. En el “Estudio del microbioma de la piel y los nuevos cosméticos formulados a partir de probióticos, prebióticos y postbióticos” (Lacquaniti, 2021), se resalta el rol que tienen las interacciones ecológicas entre personas y su microbiota en el aspecto cosmético.

Este enfoque de diagnóstico brinda la oportunidad de obtener un tratamiento personalizado con tasa de éxito muy superiores comparadas a métodos tradicionales, además de que proporciona una visión general del ecosistema de microorganismos causantes de la enfermedad. Con esto se logra no solo tratar la enfermedad con un antimicrobiano apropiado, sino que evitar que esta vuelva a repetirse en el futuro por posibles disbiosis (Q. Wang et al., 2020a).

En el Ecuador, dos de las principales patologías que llegan a los consultorios dermatológicos son la dermatitis atópica y la psoriasis (Freire, 2024). Los costos de un

tratamiento con medicamento biológico para el primero, y con coadyuvantes como cremas o lociones son bastante altos. La posibilidad de un tratamiento mediante el equilibrio de microbiota como complemento o como plan principal (Vijay & Valdes, 2021) ofrece una terapia con menos impacto a la salud y mayor posibilidad de recuperación a futuro.

Los probióticos aumentan las citocinas antiinflamatorias, que se distribuyen en los sitios de inflamación y mejoran la vía de señalización de la insulina (Gowda et al., 2024). Con esto enfermedades correlacionadas a estos factores físicos pueden ser controladas por la administración de probióticos al paciente.

Se ha demostrado además que ciertos postbióticos como el ácido láctico y las bacterias finas modula la expresión de filigrana y restaura la función de barrera en dermatitis atópica ofreciendo un enfoque metabólicamente activo que no depende de la colonización directa (Taubenheim et al., 2025).

Un ejemplo de enfoque de tratamiento con probióticos es el diseño de tratamientos de enfermedades causadas por disbiosis, como el acné (Cooper et al., 2015). La importancia de conocer el microbioma de una enfermedad de la piel radica en su aplicación para tratamiento por medio de probióticos y prebióticos. Esta es una infección bacteriana que aprovecha las condiciones de una barrera cutánea alterada para asentarse y crecer sus poblaciones (Dréno et al., 2020); esto provoca una reducción considerable de poblaciones de otros microorganismos, como el de *Staphylococcus epidermidis* (O'Neill & Gallo, 2018). En un estudio se menciona como, mediante el uso de interacciones metabólicas entre las poblaciones, se consigue controlar el crecimiento de una bacteria desmedida mientras se aumenta la población de la especie reducida mediante la fermentación controlada de glicerol (Y. Wang et al., 2014).

Otro ejemplo es su uso como indicador de estado de sistema inmune en la piel. Para esto, se mide la disbiosis en Psoriasis. En esto se destaca el hecho de que esta patología no muestra un desequilibrio alarmante en las poblaciones microbianas, por lo que el estudio

de las interacciones hospedero-huésped, es este contexto, es destacable (Kapoor et al., 2022).

Nuevas líneas de investigación apuntan además a que el microbioma cutáneo podría funcionar como biomarcador no invasivo para producir respuestas a terapias inmunomoduladoras lo que abre la posibilidad de que el análisis metagenómico se convierta en una herramienta clínica rutinaria para estratificación de pacientes.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar el potencial de diagnóstico y tratamiento de patologías dermatológicas asociadas a disbiosis microbianas mediante metagenómica para su caracterización microbiana y su aplicación en la detección, comprensión y manejo de la patología.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Explicar cómo ha cambiado el concepto de microbioma de la piel y su importancia en el equilibrio y la regulación inmunológica cutánea.
- Analizar las técnicas principales de secuenciación y los métodos bioinformáticos utilizados para el diagnóstico metagenómico de enfermedades de la piel.
- Investigar las relaciones entre el huésped y el microbioma que afectan el desarrollo de patologías cutáneas, considerando el enfoque metagenómico.
- Examinar los retos actuales y las futuras oportunidades para aplicar herramientas metagenómicas en la práctica clínica dermatológica.

5. DESARROLLO TEÓRICO

5.1 Base histórica

En el 2007, el Instituto de Salud de los Estados Unidos (NIH) comienza el “Proyecto de Microbioma Humano”(McInnes, 2010) con el fin de producir una base de datos que pueda usarse como referente en trabajos relacionados al tema; este incluyó datos que desde el punto de vista microbiológico son bastante generales incluyendo: microbioma de personas residentes en Norteamérica, incluyendo esto al intestinal de piel y mucosas, y fluidos.

Este estudio se ha tomado como protocolo de referencia en muchos estudios posteriores que fueron haciéndose cada vez más específicos, como en el caso del “Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome” (Oh et al., 2014) que describió a detalle las poblaciones microbianas que se encontraban en ciertas regiones de piel. Este abarcó una población más diversa en etnia, condición social y procedencia geográfica.

El inconveniente con la determinación del microbioma en general es la diversidad de condiciones ambientales que presenta cada individuo (Ying et al., 2015). Por supuesto, es virtualmente imposible determinar con certeza un microbioma general para toda la población humana (Gómez García et al., 2022) por lo que surge la necesidad de describirlo en casos específicos que lo requieran, como es el caso de las patologías que tienen relación directa con las poblaciones microbianas (O’Neill & Gallo, 2018). Este es el caso incluso de la resistencia que ciertos tumores presentan frente a tratamientos protocolarios, como 5-fluoracilo (LaCourse et al., 2022) o quimioterapias debido a la simbiosis que las células tumorales mantienen con los microorganismos que tienen cerca (Oliva et al., 2021).

Con el fin describir el microbioma de la piel de las personas, se pueden llevar a cabo varios procedimientos: desde el tradicional hisopado para siembra en medio hasta la inmunoensayo de flujo lateral serológico (Huang et al., 2021). Recientemente se tomó la necesidad de estandarizar un protocolo para secuenciamiento de nueva generación, ya que los resultados varían en gran medida dependiendo de los reactivos y técnicas que se utilicen (Kachroo et al., 2021).

El método actualmente más utilizado es la secuenciación de nueva generación. Esta tiene varias opciones siendo secuenciación Illumina y Nanopore las más utilizadas y dentro de estas se menciona mucho la secuenciación en escopeta. En el estudio “Optimisation of methods for bacterial skin microbiome investigation: primer selection and comparison of the 454 versus MiSeq platform” (Castelino et al., 2017), se discute el rendimiento en varios aspectos de tres formas de secuenciamiento: Illumina MiSeq y Roche454, en el que se concluyó que no hay diferencias significativas entre los resultados de filo y especie; lo que si se indica es que el estudio se debe diseñar en base a las condiciones y contexto del experimento para poder adecuarlo lo mejor posible para asegurar su éxito (Bokulich et al., 2020).

Un concepto importante a tener en cuenta en este contexto es que los microorganismos no son necesariamente malos, solamente lo son si se encuentran en desequilibrio (Ogunrinola et al., 2020). El desequilibrio de poblaciones microbianas en un individuo puede dar importantes pistas sobre su salud, ya que, en condiciones ideales del huésped la ecología de las poblaciones que alberga es equilibrada (Haran & McCormick, 2021). En casos de cambios bruscos en estas condiciones ambientales se presentan desequilibrios que son llamados disbiosis y pueden llegar a provocar cuadros clínicos severos (Roselló-Añón et al., 2023). Muchas enfermedades de la piel están directamente asociadas con estas, como es el caso del acné bacteriano (Dréno et al., 2020).

En caso de otras enfermedades de piel como la psoriasis y la dermatitis atópica, se ha estudiado tanto el microbioma como las interacciones entre el huésped y este (Chen et al., 2024).

La secuenciación de nueva generación provee la capacidad de describir poblaciones y sus interacciones de forma específica y rápida. Su uso se adoptó tras la creciente necesidad de mejorar la calidad y alcance de estudios relacionados con las ciencias ómicas (Wensel et al., 2022b).

El microbioma cutáneo ha pasado de ser considerado un componente pasivo de la superficie corporal a entenderse como un sistema dinámico con funciones inmunológicas metabólicas y de comunicación celular. Tras la finalización del proyecto del microbioma humano (HMP), se consolidó la visión holística en la que la piel actúa como un ecosistema en equilibrio dependiente de la coevolución entre microorganismos y huésped. Este equilibrio conocido como homeostasis microbiana cutánea, es esencial para el mantenimiento de la barrera epidérmica la defensa antimicrobiana y la modulación antiinflamatoria (Oh et al., 2014).

En la última década, los estudios meta genómicos han permitido caracterizar no sólo la composición taxonómica, sino también las rutas funcionales y los metabolitos producidos por el microbioma. Los avances en secuenciación de nueva generación y envío informática de alto rendimiento han facilitado la identificación de genes involucrados en la degradación de lípidos síntesis de péptidos antimicrobianos y respuesta al estrés oxidativo (Oh et al., 2014). Esta transición de la taxonomía hacia la funcionalidad redefine el rol del microbioma como biomarcador dinámico y potencial diana terapéutica en dermatología.

Las variaciones entre individuos son amplias, determinadas por la topografía corporal, edad, sexo, clima, Y prácticas cosméticas. Sin embargo, el consenso científico actual es que existen firmas microbianas core compartidas entre individuos sanos dominadas por *Staphylococcus epidermidis*, *Cutibacterium acnes* y *Corynebacterium spp.*, las cuales confieren estabilidad ecológica y resistencia frente a invasores patógenos (Piewngam et al., 2018). La pérdida de estabilidad, o disbiosis, se asocia con múltiples patologías inflamatorias, infecciosas e incluso oncológicas (Ji et al., 2023).

Estudios recientes destacan que las comunidades microbianas de la piel tienen una organización espacial jerárquica que permite microambientes de especializados. En regiones sebáceas, predominan bacterias lipofílico, mientras que en zonas húmedas o secas albergan consorcios mixtos con mayor proporción de hongos y bacterias aeróbicas (Boles et al., 2010). Estas diferencias topográficas se correlacionan con la expresión local de citocinas,

lípidos epidérmicos y péptidos antimicrobianos, creando una red de retroalimentación huésped-microbioma.

5.2 La metagenómica como herramienta diagnóstica

La metagenómica ha transformado la comprensión del microbioma cutáneo al permitir el análisis directo de ADN total en muestras clínicas, sin necesidad de cultivo. Esto supera las limitaciones de la microbiología clásica, que sólo captaba una fracción reducida de especies cultivables. A nivel diagnóstico, la metagenómica ofrece 3 ventajas fundamentales: sensibilidad para detectar especies minoritarias o no cultivables, capacidad de caracterizar resistomas y virulomas, y posibilidad de inferir rutas metabólicas activas (Q. Wang et al., 2020).

En el contexto dermatológico, estas ventajas son particularmente relevantes. Por ejemplo, en dermatitis atópica, la metagenómica funcional ha identificado la sobre expresión de genes de estafilococo aureus asociados a las biosíntesis de exotoxinas que exacerban la inflamación cutánea (Faden et al., 2010). En psoriasis, las comparaciones metagenómica entre placas y piel sana revelan alteraciones en las rutas del metabolismo del triptófano, vinculadas a la activación aberrante de receptores arílicos del huésped (Celoria et al., 2023).

La aplicación de la meta genómica en diagnóstico clínico también ha evolucionado hacia la metatranscriptómica y metaproteómica, que permiten captar no sólo qué microorganismos están presentes, sino que hay genes de expresión y qué proteínas sintetizan en tiempo real. Estas técnicas emergentes aportan un nivel de resolución funcional sin precedentes y posibilitan correlaciones clínicas más directas el reto actual es la integración de estos datos en plataformas de estandarizadas que permitan interpretar los resultados de forma clínica y reproducible (Santiago-Rodriguez et al., 2023).

Además, la metagenómica cutánea ofrece un papel creciente en las dermatología personalizada al ofrecer perfiles microbianos que orientan decisiones terapéuticas. Se ha reportado que la variabilidad interindividual del microbioma explica parcialmente las

diferencias en respuesta a tratamientos tópicos o inmunomoduladores. Este enfoque ha inspirado el desarrollo de probióticos tópicos diseñados para restaurar el equilibrio ecológico de la piel, algunos de los cuales ya se encuentran en ensayos clínicos de fase II.

5.3 Interacciones huésped-microbioma y regulación inmunológica cutánea

La piel representa la primera barrera inmunológica frente a patógenos y agentes ambientales. Su microbioma no sólo actúa como escudo competitivo sino también como modulador del sistema inmune innato y adaptativo. Estudios recientes han demostrado que ciertas cepas comensales estimulan la producción de IL-17 y de cecinas, promoviendo una inmunovigilancia constante que evita la colonización por microorganismos oportunistas.

Este diálogo molecular está mediado por patrones moleculares asociados a microbios (MAMPs) y receptores del huésped como los TLRs (Toll-like receptors) y los NOD-like receptors, que activan cascadas de señalización intracelular. Cuando este equilibrio se rompe se genera una inflamación crónica de bajo grado, características de enfermedades como rosácea, el acné inflamatorio y la psoriasis. El metaanálisis de, señala que los cambios en la abundancia relativa de *Cutibacterium acnes* están asociados con un aumento de IL-1 β y TNF- α , lo que sugiere un papel causal directo en la patogénesis (Guo & Zhang, 2024).

El estudio del microbioma como parte del eje y inmuno-cutáneo se ha fortalecido gracias a la integración de datos transcriptómicos y metagenómicos. Modelos de comprensión han demostrado que los genes microbianos relacionados con la síntesis de ácidos grasos o poliamidas correlacionan con la expresión de citocinas proinflamatorias humanas. Estos hallazgos indican que el microbioma cutáneo actúa como un “órgano inmunológico” adicional con capacidad de comunicación bidireccional con el huésped (Roselló-Añón et al., 2023).

Otro campo emergente es la relación del microbioma con la oncogénesis cutánea. Se ha descrito que ciertas bacterias pueden modular la respuesta inmune antitumoral o

incluso producir metabolitos que alteran la apoptosis celular. Aunque el conocimiento aún es incipiente, la identificación de patrones microbianos asociados a melanoma y carcinoma vaso celular abre la posibilidad de utilizar la metagenómica como herramienta predictiva o de seguimiento postquirúrgico.

5.4 Avances tecnológicos en diagnóstico metagenómico

La precisión del diagnóstico metagenómico depende no sólo de la calidad del ADN obtenido, sino también de la elección de la plataforma de secuenciación, los algoritmos de ensamblaje y las bases de datos de referencia. En los últimos años las plataformas Illumina, NovaSeq, Oxford Nanopore, PomethION y PacBio han mejorado la resolución de lecturas y reducido los costos de secuenciación. Estas mejoras permiten ahora el uso clínico rutinario de metagenómica en dermatología, especialmente en contextos de infecciones crónicas o heridas complejas. La tendencia actual se dirige hacia la secuenciación híbrida que combina lecturas cortas y largas para reconstruir genomas microbianos completos incluyendo plásmidos y elementos móviles asociados a la resistencia antimicrobiana. Esto ha resultado esencial en el estudio de infecciones polimicrobianas de heridas diabéticas o úlceras crónicas, donde la arquitectura genética de los consorcios microbianos determina la respuesta al tratamiento (Illumina, 2020).

Así mismo, la integración de inteligencia artificial (IA) y aprendizaje automático está revolucionando la interpretación metagenómica. Modelos entrenados con cohortes amplias permiten identificar patrones microbianos predictivos de enfermedades inflamatorias o infecciosas incluso antes de la manifestación clínica. En dermatología de precisión esto abre la posibilidad de diagnósticos tempranos y tratamientos personalizados basados en perfiles microbianos únicos.

5.5 Flujo de informático estándar para diagnóstico meta genómica cutáneo

El análisis metagenómico clínico de muestras cutáneas debe entenderse como una cadena de procesos interdependientes que van desde la toma de muestra hasta la

generación de un informe clínico interpretable. En términos generales, el flujo incluye: (1) control de calidad y preprocesamiento (filtrado de lecturas, trimming, eliminación de adaptadores), (2) sustracción de reads humanas o “host depletion” (para proteger privacidad y mejorar señal microbiana), (3) perfilado taxonómico y funcional, (4) ensamblaje y reconstrucción de genomas (MAGs) cuando interesa resolución genómica, y (5) análisis post-procesamiento: resistoma/viruloma, perfiles metabólicos e integración clínica (p. ej. correlación con fenotipo cutáneo). Este esquema operativo es la base mínima para cualquier pipeline clínico y debe documentarse con parámetros reproducibles (p. ej. versiones de software, bases de datos, umbrales de calidad) (Batool & Galloway-Peña, 2023).

En la etapa de preprocesamiento, las prácticas recomendadas incluyen el uso de control negativo (blanks) para detectar contaminantes de laboratorio, y control positivo (mock community) para validar sensibilidad y sesgos de cuantificación. La eliminación de reads humanas (por mapeo contra genoma humano) es crítica tanto por consideraciones éticas como por mejorar el límite de detección microbiana; se recomienda reportar el porcentaje de reads retenidos tras esta limpieza como métrica de calidad. Además, la normalización temprana de las muestras (p. ej. por número de reads útiles por muestra o por matriz de cobertura) facilita comparaciones entre pacientes (Kan et al., 2024).

Para el perfilado taxonómico existen dos enfoques complementarios: clasificación basada en k-mers/mapeo rápido (p. ej. Kraken2/Bracken) y perfiles basados en marcadores únicos (p. ej. MetaPhlAn). Los primeros tienden a ser más sensibles a recursos de referencia y pueden ofrecer abundancias relativas aproximadas; los segundos son robustos frente a falsos positivos en entornos con muchas especies cercanas filogenéticamente. En la práctica clínica moderna se recomienda ejecutar al menos dos métodos taxonómicos (uno basado en mapeo amplio y otro basado en marcadores) y comparar concordancia—esto mejora confianza diagnóstica. Cuando la resolución filogenética es prioritaria, el ensamblaje y binning para recuperar MAGs junto a anotación funcional (p. ej. con herramientas HUMAnN

/eggNOG/Prokka) aporta información sobre genes de resistencia y rutas metabólicas (Marić et al., 2024).

5.6 Herramientas, bases de datos y decisiones técnicas críticas

La selección de herramientas y bases de datos es una decisión científica con impacto directo en los resultados: diferentes clasificadores y referencias pueden alterar la composición taxonómica reportada (benchmarks recientes lo demuestran). Por ejemplo, Kraken2 y MetaPhlAn (y sus versiones más recientes) siguen siendo pilares en pipelines por su velocidad y eficiencia; sin embargo, estudios comparativos muestran variaciones en sensibilidad y precisión según el tamaño y la composición de la base de datos y si las muestras provienen de lecturas cortas o largas. Por tanto, la elección debe justificarse en la monografía como parte de la estrategia metodológica (Kim et al., 2024).

Las bases de datos de referencia (RefSeq, GTDB, bases especializadas de resistoma como CARD o de factores de virulencia como VFDB) requieren versiones y fechas explícitas en el reporte. Para la piel, las bases especializadas o curadas (p. ej. colecciones de genomas cutáneos) mejoran la exactitud taxonómica y funcional frente a referencias generales contaminadas por secuencias ambientales no pertinentes. Algunos pipelines modernos incorporan bases dirigidas (targeted databases) que reducen ruido y mejoran la interpretación clínica —estas aproximaciones han mostrado promesas en benchmarks recientes (Baud & Kennedy, 2024).

5.7 Interpretación clínica, validación y criterios de reporte

El paso más delicado no es tanto producir un perfil taxonómico, sino traducirlo en decisión clínica. Para esto es imprescindible (1) definir umbrales operativos (qué abundancia y consistencia entre métodos justifican que un taxón sea relevante), (2) integrar metadatos clínicos (localización de la muestra, características del huésped, signos inflamatorios) y (3) aplicar criterios de causalidad cautelosos: la detección de un microorganismo no implica

patogenicidad per se en la piel, donde muchos comensales pueden volverse oportunistas bajo condiciones específicas. Las guías emergentes en metagenómica clínica recomiendan reportes estructurados que incluyan: resultados taxonómicos (con niveles de confianza), hallazgos funcionales (genes de resistencia relevantes), y una interpretación clínica cualificada que indique limitaciones y recomendaciones (p. ej. confirmación por cultivo dirigido cuando sea necesario) (Kan et al., 2024).

La validación del pipeline es requisito: sensibilidad analítica (Límite de detección), especificidad, reproducibilidad intercorrida y robustness frente a contaminantes deben cuantificarse con paneles de control (mock communities) y con muestras clínicas históricas conocidas. Además, la estandarización y participación en ejercicios de interlaboratorio (proficiency testing) es una práctica necesaria para que un informe metagenómico tenga peso clínico; iniciativas internacionales y marcos regulatorios están en desarrollo para facilitar esta transición hacia la práctica clínica responsable (Kan et al., 2024).

5.8 Perspectivas: IA, modelos funcionales y gobernanza de datos

Las herramientas de IA y aprendizaje automático prometen traducir firmas complejas en predictores clínicamente útiles (p. ej. riesgo de exacerbación en dermatitis, respuesta a tratamientos tópicos). Sin embargo, su utilidad depende de cohortes bien anotadas y datos balanceados; modelos entrenados en poblaciones sesgadas corren el riesgo de mala generalización. La integración de metagenómica con metabolómica y transcriptómica (mOMICS) potenciará modelos causales y permitirá identificar metabolitos microbianos directamente vinculados a respuestas inflamatorias cutáneas. En este sentido, la modelización de redes y los enfoques de ecología microbiana (metabolic-network inference) ofrecerán hipótesis mecanísticas y posibles dianas terapéuticas (Cerk et al., 2024).

Finalmente, la gobernanza de datos y la ética deben ser ejes presentes: los datos ómicos cutáneos pueden contener trazas de ADN humano y, por ende, implicaciones de

privacidad. Protocolos claros de consentimiento informado, almacenamiento seguro y criterios de compartición responsable son indispensables. Desde la perspectiva metodológica, la comunidad científica requiere marcos de documentación (provenance metadata, versiones de base de datos/software) que permitan reproducibilidad y auditoría científica, y así convertir la metagenómica cutánea en una herramienta clínica fiable y escalable (Kan et al., 2024).

5.9 Limitaciones actuales y desafíos metodológicos en la metagenómica cutánea clínica

La metagenómica cutánea ha avanzado de manera explosiva en la última década, pero su aplicación clínica aún tropieza con un obstáculo fundamental: la piel es un ecosistema de muy bajo contenido microbiano y, simultáneamente, un ambiente saturado de material genético del huésped (Serghiou et al., 2023). Esta dualidad -microbios en cantidades ínfimas atrapados dentro de un océano de ADN humano- marca prácticamente todos los desafíos técnicos y conceptuales en el campo. En la práctica, estudiar el microbioma cutáneo con rigor requiere navegar una combinación de limitaciones biológicas, sesgos metodológicos y restricciones tecnológicas que, si no se reconocen explícitamente, distorsionan la interpretación de los datos y pueden llevar a conclusiones erróneas.

En esencia, la metagenómica clínica en piel no falla porque las tecnologías sean insuficientes, sino porque el sustrato con el que trabajamos es intrínsecamente difícil. Y ahí es precisamente donde radica la importancia de defender su valor: comprender estas limitaciones no invalida la metagenómica, sino que subraya por qué necesitamos enfoques cada vez más especializados, integrativos y robustos para obtener información clínicamente útil.

5.9.1 El problema de fondo: baja biomasa microbiana y exceso de ADN humano

El desafío técnico más relevante es casi siempre el mismo: obtener suficiente ADN microbiano para caracterizar la comunidad sin que el ADN humano termine dominando las bibliotecas. Varias casas comerciales que ofrecen servicio de secuenciamiento genético han desarrollado tecnologías para evitar que esto se convierta en un inconveniente. La piel aporta cantidades de ADN microbiano en rangos de pico gramos a nanogramos; esa masa es tan baja que cualquier célula epidérmica capturada durante el muestreo y ya representa una proporción abrumadora del material total (Balacco et al., 2025).

Esto significa que incluso métodos supuestamente rutinarios, como 16S y shotgun metagenomics, tiene que ser adaptado de forma quirúrgica para preservar la señal microbiana. Cuando el ADN humano es demasiado alto, las secuencias del huésped consumen la capacidad del secuenciador, oscurecen los taxones de baja abundancia y desvían la diversidad real hacia un artefacto dominado por ruido. Por eso la literatura reciente insiste en que la piel, más que cualquier otro nicho humano, necesita controles, extracción optimizada y cuando es posible estrategias de depleción del huésped (Bjerre et al., 2019).

La consecuencia directa es que la metagenómica cutánea no es simplemente un paso técnico, sino un proceso completo que depende críticamente de cómo capturamos, preservamos y procesamos la muestra inicial.

5.9.2 Efectos metodológicos de la toma de muestra: el caso de los eSwabs y los swabs secos

Los estudios comparativos muestran que factores aparentemente triviales -como el tipo de hisopo- afectan de forma significativa la biomasa total recuperada. Los eSwabs, por ejemplo, producen cantidades mucho mayores de ADN total (≈ 22.5 ng vs 5 ng) en comparación con hisopos secos. Este incremento, sin embargo, no significa una mayor

representación microbiana; por el contrario, evidencia que el hisopo húmedo desprende más células humanas, aumentando el ruido genético del huésped (Balacco et al., 2025).

Paradójicamente, en estudios 16s este exceso de ADN humano no se traduce en una distorsión significativa del perfil microbiano porque los protocolos amplifican sólo la región ribosomal bacteriana. Por eso autores como Balacco et al., (2025) no observaron cambios en riqueza, diversidad o composición microbiana. En contraste si estas mismas muestras se sometieran a shotgun metagenómica, la historia sería radicalmente distinta: más ADN en total implicaría más ADN humano, menos lecturas microbianas y menor sensibilidad para detectar especies de baja abundancia (Scharschmidt & Segre, 2025).

5.9.3 El rol del microambiente cutáneo: variabilidad intrínseca superior a cualquier ajuste técnico

La piel no es un único órgano homogéneo, sino una colección de microclimas - oleosos, húmedos, secos, expuestos o protegidos- que acogen comunidades microbianas particulares. Este mosaico ecológico hace que el microbioma sea más una firma individual que un patrón global replicable. De hecho, al analizar las muestras de distintos voluntarios, la agrupación por persona fue mucho más fuerte que cualquier separación por técnica, tipo de hisopo, solución humectante o temperatura de almacenamiento (Balacco et al., 2025).

Esto es clave para la metagenómica clínica: la variabilidad entre individuos es tan dominante que muchas veces enmascara efectos metodológicos sutiles. Y nos recuerda que en la piel controlar el diseño experimental no es suficiente; también debemos controlar la heterogeneidad biológica del huésped (Pérez-Losada & Crandall, 2023).

La intuición clínica suele sugerir que un hisopado más prolongado recolecta más biomasa. Sin embargo, comparar 30 segundos frente a 1 minuto no modificó ni el rendimiento de ADN ni la composición microbiana. Esto se explica porque una sola pasada

ya remueve la mayoría de las células superficiales disponibles, incluyendo células viables, muertas y ADN extracelular (Balacco et al., 2025).

5.9.4. El desafío de integrar meta transcriptómica, metabolómica y multi-omics

La meta transcriptómica cutánea enfrenta retos grandes. La razón es que la mayor parte de ADN a total en una muestra de piel proviene del huésped, y los microbios aportan una fracción marginal que fácilmente se degrada o queda oculta bajo material genético humano (Thiruppathy et al., 2025).

Entre los principales sesgos están: dificultad para captar suficiente ARN microbiano, rARN bacteriano que domina y complica la deplesi3n, degradaci3n r3pida por RNasas, lisis diferencial que favorece a c3lulas humanas sobre Grampositivos. Esto limita la posibilidad de detectar verdaderos perfiles de expresi3n microbiana en condiciones cl3nicas y obliga a secuenciaciones extremadamente profundas, que en la pr3ctica son prohibitivas para estudios rutinarios (Shi et al., 2022).

La integraci3n multi-omics (ADN + ARN + metabolitos + prote3nas) se vuelve a3n m3s complicada porque cada capa exige un tipo distinto de entrada, distinta calidad y cantidad (Hern3ndez-Lemus & Ochoa, 2024). Con un sustrato tan limitado, lo m3s frecuente es terminar con matrices de datos desbalanceadas, ruidosas o incomparables (Menyh3rt et al., 2020).

5.9.6. Contaminaci3n o “kitome”

El problema de la contaminaci3n representa una amenaza constante. En escenarios de baja biomasa, un microorganismo introducido accidentalmente desde reactivos, superficies o manipuladores puede alcanzar abundancias relativas aparentes que superan a los verdaderos habitantes del nicho cut3neo. Este fen3meno, com3nmente denominado “kitome” (Chia et al., 2025), es una de las principales fuentes de resultados espurios en estudios de microbioma de piel, y obliga a incluir controles negativos, r3plicas t3cnicas y

estrategias de informáticas capaces de identificar señales improbables según el contexto ecológico (Liu et al., 2021).

Lo notable es que estas limitaciones, lejos de desvalorizar la metagenómica cutánea, subrayan su importancia en dermatología moderna. Los problemas metodológicos no son indicativos de fallas conceptuales, sino la necesidad de enfoques más sofisticados que permitan capturar la verdadera complejidad del ecosistema cutáneo. A medida que se desarrollan tecnologías más sensibles, métodos de depleción más específicos y plataformas de secuenciación con menor sesgo, la metagenómica se posiciona como una herramienta indispensable para comprender enfermedades cutáneas cuya etiología o progresión está modulada por interacciones microbianas y respuestas del huésped (Santiago-Rodriguez et al., 2023).

5.10 Avance integrado y orientado a evidencia metagenómica para diagnóstico cutáneo

El creciente cuerpo de literatura en microbioma cutáneo ha permitido que, en los últimos años, la metagenómica deje de ser un enfoque exploratorio y se convierta en un eje conceptual para entender cómo se configuran, fluctúan y patológicamente se distorsionan los ecosistemas de la piel. En este avance retomo rigurosamente los elementos que ya se han demostrado mediante estudios recientes, particularmente en enfermedades inflamatorias como la dermatitis atópica, la psoriasis y otros cuadros inmunomediados, para mostrar por qué estas evidencias justifican la necesidad de un enfoque diagnóstico basado en metagenómica y por qué las alteraciones microbianas no son fenómenos accesorios, sino marcadores potencialmente estructurales del fenotipo clínico. Al ampliar estas relaciones desde una visión crítica y apoyada en investigaciones actuales, este capítulo profundiza en cómo la composición y función de las comunidades microbianas de la piel están directamente vinculadas con vías inmunológicas, metabólicas y barreras epiteliales, y cómo estas conexiones abren una ventana clínica para el diagnóstico y seguimiento terapéutico.

La idea central subyacente es que los trastornos inflamatorios cutáneos más estudiados, dermatitis atópica (AD) y psoriasis, no solo presentan patrones consistentes de disbiosis, sino que también manifiestan reprogramaciones metabólicas microbianas y cambios funcionales del ecosistema que pueden ser caracterizados por secuenciación metagenómica y analítica multi-ómica. Estos rasgos microbianos son sorprendentemente robustos entre cohortes y regiones geográficas, lo que los posiciona como candidatos serios para herramientas diagnósticas no invasivas. Este avance también incorpora evidencia de otras condiciones inflamatorias como hidradenitis suppurativa, acné, dermatitis seborreica, alopecia areata, rosácea y manifestaciones sistémicas como la artritis psoriásica, mostrando cómo comparten ejes comunes de disbiosis (particularmente alrededor de *Staphylococcus spp.*, *Cutibacterium spp.* y *Malassezia spp.*) que pueden ser integrados como biomarcadores de interés (Chia et al., 2025).

5.11 Microbioma cutáneo en dermatitis atópica y psoriasis: disbiosis estructural y consistencia taxonómica

Uno de los hallazgos más repetidos en la literatura para dermatitis atópica es la drástica disminución de la diversidad microbiana en piel lesionada y una fuerte dominancia de *Staphylococcus aureus*. Este microorganismo no solo aumenta en abundancia, sino que se vuelve ecológicamente dominante: su sobrecrecimiento disminuye incluso la presencia de especies protectoras como *S. epidermidis*, *S. hominis*, *Corynebacterium spp.* y *Cutibacterium spp.*. Lo interesante, y clínicamente relevante, es que este patrón es reversible con la resolución del brote, lo que sugiere que la dominancia de *S. aureus* no es un fenómeno estático, sino un indicador dinámico del estado inflamatorio. La consistencia de este hallazgo en estudios de cohorte y metaanálisis es uno de los argumentos más contundentes para considerar la metagenómica como herramienta diagnóstica: el patrón aparece una y otra vez bajo diferentes diseños, poblaciones y técnicas de secuenciación.

En el caso de psoriasis, la disbiosis es distinta pero también extremadamente repetida entre estudios. Las lesiones psoriáticas suelen presentar una mayor abundancia

relativa de *S. aureus* y *C. simulans*, acompañada de una reducción notable de *C. acnes*, *Lawsonella clevelandensis* y *S. warneri*. Si bien estos cambios no son idénticos a los de la dermatitis atópica, comparten un eje común: la pérdida de especies consideradas estructurales para la estabilidad del ecosistema y una ganancia relativa de especies que, bajo ciertos contextos, potencian señales inflamatorias (Chia et al., 2025). El hecho de que *C. acnés*, bacteria emblemática del microbioma sano, se encuentre drásticamente reducida en psoriasis es un recordatorio de que las enfermedades inflamatorias suelen representar ecosistemas “rearmados” funcionalmente; ya no son variaciones dentro del rango fisiológico, sino configuraciones microbianas enteramente diferentes.

Lo que vuelve a estas dos enfermedades tan relevantes para el diagnóstico metagenómico es que sus patrones de disbiosis, aun cuando no son idénticos, son distinguibles con un nivel de precisión sorprendente, especialmente cuando se integran análisis funcionales.

5.11.1 Eje funcional: metabolómica, rutas alteradas y la dimensión metabólica del diagnóstico

Los estudios más recientes han mostrado que la microbiota de la piel no solo cambia en composición, sino también en las funciones metabólicas que expresa. Este punto es crucial para el diagnóstico porque los perfiles funcionales suelen ser más estables, más reproducibles entre poblaciones y más predictivos de la fisiología inflamatoria que los taxones en sí mismos.

En dermatitis atópica, el hallazgo más consistente proviene de estudios que integran metagenómica con metabolómica, donde *Staphylococcus spp.* se correlaciona positivamente con metabolitos derivados de la fenilalanina y la vía de purinas, como xantina y xantosina. Estos metabolitos están directamente vinculados a la inflamación y al daño de la barrera cutánea. Al mismo tiempo, existe una reducción marcada de ácidos grasos de cadena corta e indoles derivados del microbioma saludable, moléculas que tienen efectos

antiinflamatorios y promueven la integridad de la epidermis. En conjunto, estas observaciones no solo confirman la disbiosis, sino que la sitúan como moduladora activa de vías inmunológicas.

En psoriasis, la evidencia funcional también es sólida: múltiples estudios convergen en que las lesiones presentan una disminución de la biosíntesis microbiana de L-ornitina y L-histidina. Estos aminoácidos están relacionados con la producción de óxido nítrico, la proliferación de queratinocitos y la señalización Th1/Th17. Este tipo de conexiones entre rutas metabólicas microbianas e inmunología cutánea es precisamente lo que permite que la metagenómica tenga un potencial diagnóstico: estos patrones funcionales son específicos, medibles y clínicamente interpretables (Tao et al., 2023).

La evidencia que existe para otros trastornos inflamatorios cutáneos refuerza el mismo mensaje: la disbiosis estructural y funcional puede convertirse en parte del diagnóstico diferencial de varias patologías.

En hidradenitis suppurativa, por ejemplo, la disminución de *S. epidermidis* y el aumento de *S. aureus* y *Corynebacterium* sugieren una pérdida de especies protectoras y un incremento de especies que, bajo inflamación crónica, adquieren un rol patogénico. Aunque los datos funcionales son más limitados, la reducción de rutas productoras de ácidos grasos de cadena corta sugiere una pérdida de moléculas antiinflamatorias clave. Esto mismo ocurre en alopecia areata, donde la disminución de indoles microbianos, metabolitos que modulan respuestas T, puede estar vinculada con la desregulación autoinmune característica de la enfermedad (Ring et al., 2017).

El acné introduce una capa distinta: aquí no se trata solo de abundancia, sino de variación intra-especie. *C. acnes* no es un organismo “patógeno” en sí mismo; es la dominancia del linaje IA1 lo que se ha asociado a inflamación. Este es un argumento perfecto para el diagnóstico metagenómico: los métodos tradicionales no diferencian cepas, mientras

que la metagenómica sí, permitiendo separar comensales de variantes potencialmente inflamatorias.

En dermatitis seborreica, el eje dominante es fúngico: *Malassezia restricta* aumenta de manera consistente, junto con una reducción de *Staphylococcus*. La literatura también señala la activación de vías lipasa-dependientes que generan ácidos grasos inflamatorios. Lo interesante aquí es que la combinación de metagenómica bacteriana y fúngica (más lipidómica si se desea mayor precisión) constituye un panel diagnóstico integrado y no invasivo.

Rosácea sigue un patrón similar: mayor presencia de *Bacillus* y *Staphylococcus*, reducción de *Cutibacterium* y activación de vías de estrés oxidativo en el consorcio bacteriano. Esto último es particularmente notable porque muestra cómo diferentes enfermedades con presentaciones clínicas distintas presentan firmas funcionales que pueden ser detectadas mediante shotgun metagenomics.

Por último, la artritis psoriásica muestra cómo la disbiosis cutánea puede reflejar procesos sistémicos. Pacientes con psoriasis que desarrollan PsA presentan patrones combinados de disbiosis cutánea y gastrointestinal, incluyendo reducción de *C. acnes* en piel y alteraciones en metabolismo de ácidos biliares en el intestino.

Cuando se analizan de manera integrada los cambios taxonómicos y funcionales descritos para todas estas enfermedades, los patrones empiezan a volverse claros. No se trata de encontrar “la bacteria causante” en cada enfermedad, sino de identificar configuraciones ecológicas y funcionales que se repiten: dominancia de *S. aureus*, pérdida de *C. acnes*, reducción de especies comensales estructurales, alteración de vías clave como las de SCFA, indoles y aminoácidos involucrados en inflamación.

5.12 Aplicación de la metagenómica en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades cutáneas

La evidencia presentada a lo largo de este trabajo converge en un punto central: la metagenómica, particularmente mediante enfoques de shotgun metagenomics, permite trasladar el análisis del microbioma cutáneo desde asociaciones descriptivas hacia un uso clínico aplicado, tanto en diagnóstico como en la toma de decisiones terapéuticas. Tal como se establece en la revisión de referencia (Ederveen et al., 2020), este enfoque constituye la base de un pipeline metagenómico integral en dermatología, al ofrecer simultáneamente resolución taxonómica a nivel de especie y cepa, junto con información funcional sobre genes de virulencia, resistencia antimicrobiana y rutas metabólicas relevantes para la patología cutánea.

Uno de los aportes más relevantes del enfoque descrito por Ederveen et al. (2020) es la estandarización de un workflow que permite obtener información clínicamente interpretable incluso en un entorno de baja biomasa microbiana como la piel. La selección del método de muestreo, el control de la contaminación por ADN del hospedador y la profundidad de secuenciación son elementos críticos que condicionan directamente la utilidad diagnóstica de los datos generados. El uso de hisopos húmedos para microbiota superficial, junto con estrategias de depleción de ADN humano, permite maximizar la recuperación de ADN microbiano y obtener perfiles representativos de la comunidad cutánea real.

A nivel analítico, la combinación de herramientas bioinformáticas de perfilado taxonómico y funcional, como MetaPhlAn, StrainPhlAn y HUMAnN, posibilita identificar no solo qué microorganismos están presentes, sino qué capacidades funcionales poseen en el contexto de una lesión específica (Ederveen et al., 2020). Este punto resulta clave para el diagnóstico diferencial entre colonización, disbiosis e infección activa, así como para anticipar posibles fallos terapéuticos asociados a resistencia antimicrobiana o formación de biofilms.

La aplicabilidad clínica de este enfoque se evidencia de forma clara en múltiples enfermedades cutáneas. En dermatitis atópica, los datos metagenómicos recopilados por (Ederveen et al., 2020) muestran una dominancia marcada de *S. aureus* en piel lesional, acompañada de una reducción significativa de la diversidad microbiana y de la supresión de rutas asociadas a la producción de péptidos antimicrobianos del hospedador. Estos hallazgos permiten no solo confirmar un estado de disbiosis patogénica, sino también orientar decisiones terapéuticas dirigidas, como la selección de antimicrobianos específicos o el uso de tratamientos que restauren la función de la barrera cutánea y la expresión de AMPs.

En patologías como el acné vulgar, la resolución a nivel de cepa obtenida mediante metagenómica resulta determinante. Tal como se documenta en cita uno y se refuerza en (H. Liu et al., 2024), la mera presencia de *C. acnes* carece de valor diagnóstico si no se distinguen clados patogénicos de cepas comensales. La identificación de genes asociados a lipasas, formación de biofilms y síntesis de porfirinas permite explicar la variabilidad clínica observada entre pacientes y abre la puerta a intervenciones dirigidas, cómo antibióticos selectivos, fangoterapia o estrategias anti virulencia.

La capacidad diagnóstica de la meta genómica se extiende también a enfermedades inflamatorias con perfiles microbianos heterogéneos, como la psoriasis. Los estudios recopilados en cita uno y el análisis de metagenómica de cuero cabelludo muestran que no existe un único “microbioma psoriatico”, sino firmas específicas caracterizadas por cambios cuantitativos en carga microbiana, diversidad y rutas metabólicas activas. En este contexto el valor diagnóstico no reside en la detección de un taxón único, si no en la integración de múltiples capas de información: composición, diversidad, genes de virulencia y resistencia, y perfiles funcionales.

El potencial de la meta genómica como herramienta diagnóstica se ve reforzado por estudios clínicos que evalúan directamente su rendimiento frente a métodos convencionales. El trabajo descrito por Liu et al., (2024) demuestra que la metagenómica de nueva

generación puede identificar bacterias, hongos, micobacterias y virus a partir de pequeñas muestras cutáneas dónde van con una sensibilidad y valor predictivo negativo superiores a los cultivos tradicionales. La reducción drástica en el tiempo de respuesta, de semanas a días, permite modificar tratamientos empíricos de forma temprana mejorando así el pronóstico del paciente.

Además, la capacidad de detectar infecciones poli microbianas y patógenos no cultivables convierte a la meta genómica en una herramienta especialmente valiosa para heridas crónicas y lesiones cutáneas complejas. La identificación de consorcios microbianos con genes de resistencia asociados permiten diseñar regímenes antimicrobianos más adecuados al caso y estrategias que manejen la infección y se adapten al perfil molecular de cada lesión (Ederveen et al., 2020; H. Liu et al., 2024).

Uno de los aspectos más innovadores de la meta genómica es su aplicación al estudio del viroma cutáneo. El análisis en dermatitis atópica descrito por (Wielscher et al., 2023) demuestra que la diversidad y composición de fagos bacterianos puede actuar como biomarcador diagnóstico independiente de la carga bacteriana total.

Estos hallazgos tienen implicaciones terapéuticas directas. La detección de fagos integrados que favorecen la persistencia de *S. aureus* sugiere nuevas estrategias de intervención basadas en terapia fásica dirigida a la modulación de microbioma cutáneo (Wielscher et al., 2023). Esto permite ampliar las opciones terapéuticas más allá de antibióticos y antifúngicos. Con esto se integra el control ecológico de las comunidades.

En el campo de la oncología también se ha descrito interacciones microbianas que se asocia a la evolución de la a patogenia. La metagenómica ha demostrado valor pronóstico en estas enfermedades. El estudio descrito por Licht et al., (2024) en pacientes con micosis fungoide evidencia perfiles meta genómicos específicos, en ellos se observa una marcada dominancia de *S. aureus* con un factores de virulencia específicos. Estos fueron asociados a peor evolución clínica y menor supervivencia. En este contexto la metagenómica no sólo

apoya el diagnóstico y tratamiento, sino que contribuye a la estratificación de pacientes y a la selección de terapias más agresivas dirigidas a subgrupos de alto riesgo.

Finalmente, el estudio de gran escala presentado por Li et al. (2025) consolida la idea de que la piel puede clasificarse en dermatipos microbianos estables, definidos mediante perfiles metagenómicos reproducibles. La asignación de un dermatipo específico a partir de un número reducido de marcadores permite traducir datos complejos de shotgun sequencing en herramientas diagnósticas prácticas, incluso mediante paneles de qPCR. La asociación de estos dermatipos con síntomas, rutas metabólicas y respuesta a tratamientos refuerza el potencial de la metagenómica como base de una dermatología de precisión.

En conjunto, la evidencia analizada demuestra que la metagenómica no constituye únicamente una herramienta exploratoria, sino un componente funcional de un enfoque diagnóstico-terapéutico integrado en enfermedades cutáneas. Su capacidad para generar perfiles taxonómicos, funcionales y ecológicos permite comprender la enfermedad a nivel molecular, guiar decisiones clínicas y monitorizar la respuesta al tratamiento, cerrando así el ciclo diagnóstico-terapéutico en dermatología moderna .

6. CONCLUSIONES

El análisis desarrollado a lo largo de esta monografía permite concluir que las patologías cutáneas inflamatorias e infecciosas no pueden comprenderse adecuadamente mediante enfoques microbiológicos tradicionales, que se centran en la detección aislada de patógenos. La piel constituye un ecosistema complejo y dinámico, donde las interacciones entre los microorganismos, su potencial funcional y la respuesta del huésped desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología de diversas enfermedades dermatológicas. Por lo tanto, el estudio integral del microbioma cutáneo es crucial para reinterpretar los mecanismos subyacentes a estas condiciones.

La metagenómica se consolida como una herramienta esencial para el estudio del microbioma cutáneo, ya que, mediante técnicas como la secuenciación de nueva

generación) y shotgun metagenomics, permite la caracterización simultánea de la diversidad microbiana y del repertorio funcional de las comunidades presentes en la piel. Al contrario de los métodos basados en cultivo, que ignoraban una vasta mayoría de microorganismos, la metagenómica identifica especies cultivables y no cultivables, así como genes asociados a la virulencia, la resistencia antimicrobiana (AMR) y la adaptación al nicho cutáneo. Esta capacidad de análisis es particularmente relevante en enfermedades complejas, donde la patogenicidad depende de la interacción funcional de la comunidad microbiana, más que de la presencia de un único agente.

Los ejemplos clínicos analizados, que incluyen la dermatitis atópica, el acné, la psoriasis y las heridas crónicas, demuestran que los perfiles metagenómicos permiten identificar patrones microbianos y funcionales asociados con la gravedad, la recurrencia y la respuesta al tratamiento. Específicamente, el análisis a nivel de especie y cepa, facilitado por la metagenómica de *shotgun*, es vital para distinguir linajes microbianos con características genéticas patogénicas específicas, lo que ayuda a explicar la variabilidad observada en la clínica y justifica la necesidad de diagnósticos de mayor resolución.

La integración metodológica del flujo de trabajo metagenómico, desde la recogida de la muestra hasta el análisis bioinformático y la interpretación clínica, es un elemento central para asegurar la relevancia y reproducibilidad de los resultados. La elección adecuada de la técnica de muestreo, como los hisopos o las tiras adhesivas, es crítica, ya que afecta la biomasa microbiana recuperada y el grado de contaminación por ADN del huésped. La interpretación conjunta de datos taxonómicos y funcionales genera información diagnóstica más precisa y contextualizada, especialmente en situaciones donde los métodos convencionales son insuficientes.

Finalmente, la evidencia presentada respalda el potencial de la metagenómica como base para una dermatología de precisión. Este enfoque guía la selección racional de terapias y la exploración de estrategias dirigidas a la modulación del microbioma cutáneo, como el uso de probióticos, prebióticos o bacteriófagos. De este modo, la metagenómica contribuye

no solo con herramientas diagnósticas avanzadas, sino también con una comprensión profunda y funcional de las enfermedades cutáneas.

7. REFERENCIAS

- Alves, A. C., Martins, S. M. da S. B., Belo, J. V. T., Lemos, M. V. C., Lima, C. E. de M. C., Silva, C. D. da, Zagmignan, A., & Silva, L. C. N. da. (2024). Global Trends and Scientific Impact of Topical Probiotics in Dermatological Treatment and Skincare. *Microorganisms* 2024, Vol. 12, Page 2010, 12(10), 2010.
<https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS12102010>
- Balacco, D. L., Bardhan, A., Ibrahim, H., Kuehne, S. A., Grant, M. M., Hirschfeld, J., Heagerty, A. H. M., & Chapple, I. L. (2025). Optimisation of cutaneous microbiota sampling methodology. *Frontiers in Microbiomes*, 4(April), 1–12.
<https://doi.org/10.3389/frmbi.2025.1559981>
- Batool, M., & Galloway-Peña, J. (2023). Clinical metagenomics—challenges and future prospects. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1186424.
<https://doi.org/10.3389/FMICB.2023.1186424/TEXT>
- Baud, A., & Kennedy, S. P. (2024). Targeted Metagenomic Databases Provide Improved Analysis of Microbiota Samples. *Microorganisms*, 12(1), 135.
<https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS12010135/S1>
- Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M. C. C., Charles, T., Chen, X., Cocolin, L., Eversole, K., Corral, G. H., Kazou, M., Kinkel, L., Lange, L., Lima, N., Loy, A., Macklin, J. A., Maguin, E., Mauchline, T., McClure, R., ... Schlöter, M. (2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8(1), 1–22. <https://doi.org/10.1186/S40168-020-00875-0/FIGURES/7>
- Bjerre, R. D., Hugerth, L. W., Boulund, F., Seifert, M., Johansen, J. D., & Engstrand, L. (2019). Effects of sampling strategy and DNA extraction on human skin microbiome investigations. *Scientific Reports*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53599-z>

- Bokulich, N. A., Ziemski, M., Robeson, M. S., & Kaehler, B. D. (2020). Measuring the microbiome: Best practices for developing and benchmarking microbiomics methods. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 18, 4048–4062. <https://doi.org/10.1016/J.CSBJ.2020.11.049>
- Boles, B. R., Thoende, M., Roth, A. J., & Horswill, A. R. (2010). Identification of genes involved in polysaccharide- independent *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *PLoS ONE*, 5(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010146>
- Castelino, M., Eyre, S., Moat, J., Fox, G., Martin, P., Ho, P., Upton, M., & Barton, A. (2017). Optimisation of methods for bacterial skin microbiome investigation: Primer selection and comparison of the 454 versus MiSeq platform. *BMC Microbiology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S12866-017-0927-4>
- Celoria, V., Rosset, F., Pala, V., Dapavo, P., Ribero, S., Quaglino, P., & Mastorino, L. (2023). The Skin Microbiome and Its Role in Psoriasis: A Review. *Psoriasis: Targets and Therapy*, Volume 13(October), 71–78. <https://doi.org/10.2147/ptt.s328439>
- Cerk, K., Ugalde-Salas, P., Nedjad, C. G., Lecomte, M., Muller, C., Sherman, D. J., Hildebrand, F., Labarthe, S., & Frioux, C. (2024). Community-scale models of microbiomes: Articulating metabolic modelling and metagenome sequencing. *Microbial Biotechnology*, 17(1), e14396. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.14396>;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER
- Chen, Y., Peng, C., Zhu, L., Wang, J., Cao, Q., Chen, X., & Li, J. (2024). Atopic Dermatitis and Psoriasis: Similarities and Differences in Metabolism and Microbiome. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2024 66:3, 66(3), 294–315. <https://doi.org/10.1007/S12016-024-08995-3>
- Chia, M., Ng, A. H. Q., Ravikrishnan, A., Mohamed Naim, A. N., Wearne, S., Common, J., & Nagarajan, N. (2025a). Skin metatranscriptomics reveals a landscape of variation in microbial activity and gene expression across the human body. *Nature Biotechnology*, 1–12. <https://doi.org/10.1038/S41587-025-02797-4>;SUBJMETA

- Chia, M., Ng, A. H. Q., Ravikrishnan, A., Mohamed Naim, A. N., Wearne, S., Common, J., & Nagarajan, N. (2025b). Skin metatranscriptomics reveals a landscape of variation in microbial activity and gene expression across the human body. *Nature Biotechnology* 2025, 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41587-025-02797-4>
- Cooper, A. J., Weyrich, L. S., Dixit, S., & Farrer, A. G. (2015). The skin microbiome: Associations between altered microbial communities and disease. *Australasian Journal of Dermatology*, 56(4), 268–274. <https://doi.org/10.1111/AJD.12253>
- Dréno, B., Dagnelie, M. A., Khammari, A., & Corvec, S. (2020). The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *American Journal of Clinical Dermatology*, 21(1), 18–24. <https://doi.org/10.1007/S40257-020-00531-1/FIGURES/2>
- Ederveen, T. H. A., Smits, J. P. H., Boekhorst, J., Schalkwijk, J., Van, E. H., & Zeeuwen, P. L. J. M. (2020). Skin microbiota in health and disease : From sequencing to biology. *March*, 1110–1118. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15536>
- Faden, H., Lesse, A. J., Trask, J., Hill, J. A., Hess, D. J., Dryja, D., & Lee, Y. H. (2010). Importance of colonization site in the current epidemic of staphylococcal skin abscesses. *Pediatrics*, 125(3). <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1523>
- França, K. (2021). Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. *Dermatology and Therapy*, 11(1), 71–77. <https://doi.org/10.1007/S13555-020-00476-7/METRICS>
- Gómez García, A. P., López Vidal, Y., Aguirre García, M. M., Gómez García, A. P., López Vidal, Y., & Aguirre García, M. M. (2022). Microbioma oral: variabilidad entre regiones y poblaciones. *Revista de La Facultad de Medicina (México)*, 65(5), 8–19. <https://doi.org/10.22201/FM.24484865E.2022.65.5.02>
- Gowda, V., Sarkar, R., Verma, D., & Das, A. (2024). Probiotics in Dermatology: An Evidence-based Approach. *Indian Dermatology Online Journal*, 15(4), 571–583. https://doi.org/10.4103/IDMJ.IDOJ_614_23

- Guo, C., & Zhang, C. (2024). Role of the gut microbiota in the pathogenesis of endometriosis: a review. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1363455.
<https://doi.org/10.3389/FMICB.2024.1363455/BIBTEX>
- Haran, J. P., & McCormick, B. A. (2021). Aging, Frailty, and the Microbiome—How Dysbiosis Influences Human Aging and Disease. *Gastroenterology*, 160(2), 507–523.
<https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2020.09.060>
- Heinken, A., Basile, A., Hertel, J., Thinnies, C., & Thiele, I. (2021). Genome-Scale Metabolic Modeling of the Human Microbiome in the Era of Personalized Medicine. *Annual Review of Microbiology*, 75(Volume 75, 2021), 199–222.
<https://doi.org/10.1146/ANNUREV-MICRO-060221-012134/1>
- Hernández-Lemus, E., & Ochoa, S. (2024). Methods for multi-omic data integration in cancer research. *Frontiers in Genetics*, 15, 1425456.
<https://doi.org/10.3389/FGENE.2024.1425456/FULL>
- Huang, R. Y., Lee, C. N., & Moochhala, S. (2021). Circulating Antibodies to Skin Bacteria Detected by Serological Lateral Flow Immunoassays Differentially Correlated With Bacterial Abundance. *Frontiers in Microbiology*, 12, 709562.
<https://doi.org/10.3389/FMICB.2021.709562/BIBTEX>
- Illumina, Inc. (2020). *Methods Guide for Microbial Whole-Genome Sequencing*.
- Ji, H., Jiang, Z., Wei, C., Ma, Y., Zhao, J., Wang, F., Zhao, B., Wang, D., & Tang, D. (2023). Intratumoural microbiota: from theory to clinical application. *Cell Communication and Signaling* 2023 21:1, 21(1), 1–22. <https://doi.org/10.1186/S12964-023-01134-Z>
- Kachroo, N., Lange, D., Penniston, K. L., Stern, J., Tasian, G., Bajic, P., Wolfe, A. J., Suryavanshi, M., Ticinesi, A., Meschi, T., Monga, M., & Miller, A. W. (2021). Standardization of microbiome studies for urolithiasis: an international consensus agreement. *Nature Reviews Urology* 2021 18:5, 18(5), 303–311.
<https://doi.org/10.1038/s41585-021-00450-8>
- Kan, C. M., Tsang, H. F., Pei, X. M., Ng, S. S. M., Yim, A. K. Y., Yu, A. C. S., & Wong, S. C. C. (2024). Enhancing Clinical Utility: Utilization of International Standards and

- Guidelines for Metagenomic Sequencing in Infectious Disease Diagnosis. *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol. 25, Page 3333, 25(6), 3333.
<https://doi.org/10.3390/IJMS25063333>
- Kapoor, B., Gulati, M., Rani, P., & Gupta, R. (2022). Psoriasis: Interplay between dysbiosis and host immune system. *Autoimmunity Reviews*, 21(11), 103169.
<https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2022.103169>
- Kim, C., Pongpanich, M., & Porntaveetus, T. (2024). Unraveling metagenomics through long-read sequencing: a comprehensive review. *Journal of Translational Medicine* 2024 22:1, 22(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/S12967-024-04917-1>
- Knödseder, N., Fábrega, M. J., Santos-Moreno, J., Manils, J., Toloza, L., Marín Vilar, M., Fernández, C., Broadbent, K., Maruotti, J., Lemenager, H., Carolis, C., Zouboulis, C. C., Soler, C., Lood, R., Brüggemann, H., & Güell, M. (2024). Delivery of a sebum modulator by an engineered skin microbe in mice. *Nature Biotechnology*, 42(11), 1661–1666. <https://doi.org/10.1038/S41587-023-02072-4;SUBJMETA>
- LaCourse, K. D., Zepeda-Rivera, M., Kempchinsky, A. G., Baryames, A., Minot, S. S., Johnston, C. D., & Bullman, S. (2022). The cancer chemotherapeutic 5-fluorouracil is a potent *Fusobacterium nucleatum* inhibitor and its activity is modified by intratumoral microbiota. *Cell Reports*, 41(7), 111625. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111625>
- Lacquaniti, L. (2021). Estudio del microbioma de la piel y los nuevos cosméticos formulados a partir de probióticos, prebióticos y postbióticos.
- Lee, E., Min, K., Ahn, H., Jeon, B. N., Park, S., Yun, C., Jeon, H., Yeon, J. S., Kim, H., & Park, H. (2022). Potential Therapeutic Skin Microbiomes Suppressing *Staphylococcus aureus*-Derived Immune Responses and Upregulating Skin Barrier Function-Related Genes via the AhR Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17). <https://doi.org/10.3390/ijms23179551>
- Lephart, E. D., & Naftolin, F. (2022). Estrogen Action and Gut Microbiome Metabolism in Dermal Health. *Dermatology and Therapy*, 12(7), 1535–1550.
<https://doi.org/10.1007/S13555-022-00759-1/FIGURES/2>

- Liu, Y., Elworth, R. A. L., Jochum, M. D., Aagaard, K. M., & Treangen, T. J. (n.d.). De novo identification of microbial contaminants in low microbial biomass microbiomes with Squeegee. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34409-z>
- Marić, J., Križanović, K., Riondet, S., Nagarajan, N., & Šikić, M. (2024). Comparative analysis of metagenomic classifiers for long-read sequencing datasets. *BMC Bioinformatics* 2024 25:1, 25(1), 1–26. <https://doi.org/10.1186/S12859-024-05634-8>
- McInnes, P. (2010). Manual of Procedures for Human Microbiome Project Core Microbiome Sampling Protocol A HMP Protocol # 07-001.
- Menyhárt, O., Gy, B., & Orffy, }. (n.d.). Multi-omics approaches in cancer research with applications in tumor subtyping, prognosis, and diagnosis. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.01.009>
- Ogunrinola, G. A., Oyewale, J. O., Oshamika, O. O., & Olasehinde, G. I. (2020). The Human Microbiome and Its Impacts on Health. *International Journal of Microbiology*, 2020(1), 8045646. <https://doi.org/10.1155/2020/8045646>
- Oh, J., Byrd, A. L., Deming, C., Conlan, S., Kong, H. H., Segre, J. A., Barnabas, B., Blakesley, R., Bouffard, G., Brooks, S., Coleman, H., Dekhtyar, M., Gregory, M., Guan, X., Gupta, J., Han, J., Ho, S. L., Legaspi, R., Maduro, Q., ... Young, A. (2014a). Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature*, 514(7520), 59. <https://doi.org/10.1038/NATURE13786>
- Oh, J., Byrd, A. L., Deming, C., Conlan, S., Kong, H. H., Segre, J. A., Barnabas, B., Blakesley, R., Bouffard, G., Brooks, S., Coleman, H., Dekhtyar, M., Gregory, M., Guan, X., Gupta, J., Han, J., Ho, S. L., Legaspi, R., Maduro, Q., ... Young, A. (2014b). Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature*, 514(7520), 59. <https://doi.org/10.1038/NATURE13786>
- Oh, J., & Voigt, A. Y. (2025). The human skin microbiome: from metagenomes to therapeutics. *Nature Reviews. Microbiology*. <https://doi.org/10.1038/S41579-025-01211-9>

- Ojala, T., Kankuri, E., & Kankainen, M. (2023). Understanding human health through metatranscriptomics. *Trends in Molecular Medicine*, 29(5), 376–389. <https://doi.org/10.1016/J.MOLMED.2023.02.002/ASSET/8D11FE2A-00AD-4A67-A7E2-9E6964E621EA/MAIN.ASSETS/GR2.JPG>
- Oliva, M., Mulet-Margalef, N., Ochoa-De-olza, M., Napoli, S., Mas, J., Laquente, B., Alemany, L., Duell, E. J., Nuciforo, P., & Moreno, V. (2021). Tumor-Associated Microbiome: Where Do We Stand? *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol. 22, Page 1446, 22(3), 1446. <https://doi.org/10.3390/IJMS22031446>
- O'Neill, A. M., & Gallo, R. L. (2018). Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/S40168-018-0558-5>
- Pérez-Losada, M., & Crandall, K. A. (2023). Spatial diversity of the skin bacteriome. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1257276. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2023.1257276/BIBTEX>
- Piewngam, P., Zheng, Y., Nguyen, T. H., Dickey, S. W., Joo, H. S., Villaruz, A. E., Glose, K. A., Fisher, E. L., Hunt, R. L., Li, B., Chiou, J., Pharkjaksu, S., Khongthong, S., Cheung, G. Y. C., Kiratisin, P., & Otto, M. (2018). Pathogen elimination by probiotic *Bacillus* via signalling interference. *Nature*, 562(7728), 532–537. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0616-y>
- Pillay, S., Calderón-Franco, D., & Abeel, T. (2024). Portable In-Field DNA Sequencing for Rapid Detection of Pathogens and Antimicrobial Resistance: A Proof-of-Concept Study. *BioRxiv*, 2024.10.05.616767. <https://doi.org/10.1101/2024.10.05.616767>
- Rodríguez, M. L., & Rodríguez, M. L. (2020). Antropología y ecología microbiana, términos indivisibles para la comprensión de la microbiota intestinal. *Anales de Antropología*, 54(1), 195–198. <https://doi.org/10.22201/IIA.24486221E.2020.1.62721>
- Roselló-Añón, A., Chiappe, C., Valverde-Vázquez, M. R., Sangüesa-Nebot, M. J., Gómez-Cabrera, M. C., Pérez-Martínez, G., & Doménech-Fernández, J. (2023). Estudio piloto para determinar la asociación entre la microbiota intestinal y la fractura de cadera por

fragilidad. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*, 67(4), 279–289.

<https://doi.org/10.1016/J.RECOT.2023.01.002>

Santiago-Rodriguez, T. M., Le François, B., Macklaim, J. M., Doukhanine, E., & Hollister, E.

B. (2023a). The Skin Microbiome: Current Techniques, Challenges, and Future Directions. *Microorganisms* 2023, Vol. 11, Page 1222, 11(5), 1222.

<https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS11051222>

Santiago-Rodriguez, T. M., Le François, B., Macklaim, J. M., Doukhanine, E., & Hollister, E.

B. (2023b). The Skin Microbiome: Current Techniques, Challenges, and Future Directions. *Microorganisms* 2023, Vol. 11, Page 1222, 11(5), 1222.

<https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS11051222>

Santiago-Rodriguez, T. M., Le François, B., Macklaim, J. M., Doukhanine, E., & Hollister, E.

B. (2023c). The Skin Microbiome: Current Techniques, Challenges, and Future Directions. *Microorganisms* 2023, Vol. 11, Page 1222, 11(5), 1222.

<https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS11051222>

Scharschmidt, T. C., & Segre, J. A. (2025). Skin microbiome and dermatologic disorders.

Journal of Clinical Investigation, 135(3). <https://doi.org/10.1172/JCI184315>

Serghiou, I. R., Baker, D., Evans, R., Dalby, M. J., Kiu, R., Trampari, E., Phillips, S., Watt,

R., Atkinson, T., Murphy, B., Hall, L. J., & Webber, M. A. (2023). An efficient method for high molecular weight bacterial DNA extraction suitable for shotgun metagenomics from skin swabs. *Microbial Genomics*, 9(7), 001058.

<https://doi.org/10.1099/MGEN.0.001058/CITE/REFWORKS>

Shi, Y., Wang, G., Lau, H. C. H., & Yu, J. (2022). Metagenomic Sequencing for Microbial

DNA in Human Samples: Emerging Technological Advances. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(4). <https://doi.org/10.3390/ijms23042181>

Taubenheim, J., Kadibalban, A. S., Zimmermann, J., Taubenheim, C., Tran, F., Rosenstiel,

P., Aden, K., & Kaleta, C. (2025). Metabolic modeling reveals a multi-level

deregulation of host-microbiome metabolic networks in IBD. *Nature Communications*, 16(1), 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-60233-2>

- Thiruppathy, D., Moyne, O., Marotz, C., Williams, M., Navarro, P., Zaramela, L., & Zengler, K. (2025). Absolute quantification of the living skin microbiome overcomes relic-DNA bias and reveals specific patterns across volunteers. *Microbiome* 2025 13:1, 13(1), 65–. <https://doi.org/10.1186/S40168-025-02063-4>
- Tito, R. Y., Verbandt, S., Aguirre Vazquez, M., Lahti, L., Verspecht, C., Lloréns-Rico, V., Vieira-Silva, S., Arts, J., Falony, G., Dekker, E., Reumers, J., Tejpar, S., & Raes, J. (2024). Microbiome confounders and quantitative profiling challenge predicted microbial targets in colorectal cancer development. *Nature Medicine* 2024 30:5, 30(5), 1339–1348. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02963-2>
- Vijay, A., & Valdes, A. M. (2021). Role of the gut microbiome in chronic diseases: a narrative review. *European Journal of Clinical Nutrition* 2021 76:4, 76(4), 489–501. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00991-6>
- Wang, Q., Miao, Q., Pan, J., Jin, W., Ma, Y., Zhang, Y., Yao, Y., Su, Y., Huang, Y., Li, B., Wang, M., Li, N., Cai, S., Luo, Y., Zhou, C., Wu, H., & Hu, B. (2020a). The clinical value of metagenomic next-generation sequencing in the microbiological diagnosis of skin and soft tissue infections. *International Journal of Infectious Diseases*, 100, 414–420. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2020.09.007>
- Wang, Q., Miao, Q., Pan, J., Jin, W., Ma, Y., Zhang, Y., Yao, Y., Su, Y., Huang, Y., Li, B., Wang, M., Li, N., Cai, S., Luo, Y., Zhou, C., Wu, H., & Hu, B. (2020b). The clinical value of metagenomic next-generation sequencing in the microbiological diagnosis of skin and soft tissue infections. *International Journal of Infectious Diseases*, 100, 414–420. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2020.09.007>
- Wang, Y., Kuo, S., Shu, M., Yu, J., Huang, S., Dai, A., Two, A., Gallo, R. L., & Huang, C. M. (2014). *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: Implications of probiotics in acne vulgaris. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 98(1), 411–424. <https://doi.org/10.1007/S00253-013-5394-8/METRICS>

- Wensel, C. R., Pluznick, J. L., Salzberg, S. L., & Sears, C. L. (2022a). Next-generation sequencing: insights to advance clinical investigations of the microbiome. *The Journal of Clinical Investigation*, 132(7). <https://doi.org/10.1172/JCI154944>
- Wensel, C. R., Pluznick, J. L., Salzberg, S. L., & Sears, C. L. (2022b). Next-generation sequencing: insights to advance clinical investigations of the microbiome. *The Journal of Clinical Investigation*, 132(7). <https://doi.org/10.1172/JCI154944>
- Yang, Y., Qu, L., Mijakovic, I., & Wei, Y. (2022). Advances in the human skin microbiota and its roles in cutaneous diseases. *Microbial Cell Factories*, 21, 176. <https://doi.org/10.1186/s12934-022-01901-6>
- Ying, S., Zeng, D. N., Chi, L., Tan, Y., Galzote, C., Cardona, C., Lax, S., Gilbert, J., & Quan, Z. X. (2015). The Influence of Age and Gender on Skin-Associated Microbial Communities in Urban and Rural Human Populations. *PLOS ONE*, 10(10), e0141842. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0141842>
- Yu, Y., Dunaway, S., Champer, J., Kim, J., & Alikhan, A. (2020). Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *British Journal of Dermatology*, 182(1), 39–46. <https://doi.org/10.1111/BJD.18088>