



EVALUACIÓN HISTOLÓGICA DEL MICROBIOMA TISULAR

HISTOLOGICAL EVALUATION OF THE TISSUE MICROBIOME

Edith Maribel Orellana Espinoza ^{1*}

¹ Licenciada en Laboratorio Clínico. Estudiante de la Maestría en Ciencias de Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5665-0044>. Correo: orellana-edith6343@unesum.edu.ec

Maybery Rosibel Suárez Elizalde ²

² Licenciada en Laboratorio Clínico. Estudiante de la Maestría en Ciencias de Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0967-3206>. Correo: suarez-maybery9358@unesum.edu.ec

Christian Andrés Quezada Alvear ³

³ Licenciado en Laboratorio Clínico. Estudiante de la Maestría en Ciencias de Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8966-3522>. Correo: quezada-christian0641@unesum.edu.ec

Ambar Nicole Palma Villavicencio ⁴

⁴ Licenciada en Laboratorio Clínico. Estudiante de la Maestría en Ciencias de Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3779-0400>. Correo: amni-palma@hotmail.es

* Autor para correspondencia: orellana-edith6343@unesum.edu.ec

Resumen

Este estudio aborda la evaluación histológica del microbioma tisular, un campo emergente que integra la histología con la microbiología molecular para comprender la influencia de las comunidades microbianas en los tejidos, especialmente en enfermedades crónicas como el cáncer. El objetivo fue determinar el impacto de esta evaluación en muestras clínicas e identificar las técnicas histológicas más frecuentes. La metodología se basó en una revisión sistemática de la literatura en bases de datos como PubMed, Scopus, Elsevier y Web of Science, abarcando artículos publicados entre 2009 y 2025 en español e inglés. Entre los hallazgos más relevantes, se encontró que las tinciones convencionales (55%) son la base para la identificación general, mientras que la Inmunohistoquímica (40%) y la Secuenciación 16S rRNA (25%) son cruciales para la



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



detección específica y la caracterización molecular del microbioma en tejidos, incluyendo la identificación de microbiomas tisulares distintivos en el cáncer. El estudio concluyó que el enfoque multidisciplinario es fundamental para identificar estas complejas interacciones y mejorar las estrategias terapéuticas.

Palabras clave: histología, microbiomas, microbioma tisular, análisis histológicos.

Abstract

This study addresses the histological evaluation of the tissue microbiome, an emerging field that integrates histology with molecular microbiology to understand the influence of microbial communities in tissues, especially in chronic diseases such as cancer. The objective was to determine the impact of this evaluation on clinical samples and to identify the most frequent histological techniques. The methodology was based on a systematic review of the literature in databases such as PubMed, Scopus, Elsevier, and Web of Science, covering articles published between 2009 and 2025 in Spanish and English. Among the most relevant findings, it was found that conventional stains (55%) are the basis for general identification, while immunohistochemistry (40%) and 16S rRNA sequencing (25%) are crucial for the specific detection and molecular characterization of the microbiome in tissues, including the identification of distinctive tissue microbiomes in cancer. The study concluded that a multidisciplinary approach is essential to identify these complex interactions and improve therapeutic strategies.

Keywords: histology, microbiomes, tissue microbiome, histological analysis

Fecha de recibido: 12/08/2025

Fecha de aceptado: 05/11/2025

Fecha de publicado: 21/11/2025

Introducción

La evaluación histológica del microbioma en tejidos es un campo relativamente en desarrollo en el área de investigación biomédica que combina o fusiona los elementos de la histología con el estudio de los avances de la microbiología molecular, comúnmente el estudio de la histología se ha basado en la observación de la estructura y función de las células y tejidos humanos mediante técnicas tradicionales, como la tinción de hematoxilina-eosina, inmunohistoquímica, microscopia electrónica y fluorescencia, sin embargo, en los últimos años, se ha evidenciado que en los tejidos humanos incluyendo aquellos ambientes estériles de nuestro organismo están presentes grupos de colonias microbianas de tipo específicas que se denominan microbioma tisular (1,2).

Se comprende como microbioma tisular a las poblaciones de microorganismos, es decir, las bacterias, siendo estas las principales; hongos, arqueas e incluso hasta virus, estos organismos colonizan tejidos sólidos como la mucosa oral, gástrica, pulmonar, hepática e incluyendo hasta tumores en dónde pueden encontrarse, dichos microorganismos pueden localizarse de manera comensal, simbiótica o patógena, esta colonización de



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



organismos en tejidos influye de forma significativa en procesos fisiológicos e inmunológicos, en procesos cancerosos o en enfermedades inflamatorias crónicas los microorganismos no solo están presentes como tal sino también actúan como moduladores que activan el avance de la enfermedad (3,4).

La histología se ha convertido en la principal herramienta para la visualización y cuantificación del microbioma de tejidos, logrando estudiar la localización específica del organismo en el tejido, su relación con las células del huésped y los cambios de tipo estructurales o displásicos que origine el microorganismo en el ambiente tisular. Entre ellas se encuentran técnicas como: hibridación fluorescente in situ (FISH), inmunohistoquímica bacteriana, microscopía confocal y análisis digital han logrado una evaluación espacial exacta de los organismos en biopsias de tejidos ya sean estas se encuentren en formol-fijado o embebidas en parafina (5,6).

La evaluación histológica del microbioma en tejidos tiene aplicaciones clínicas y diagnósticas, como, por ejemplo; la identificación *Fusobacterium nucleatum* en tejido de cáncer colorrectal por medio de la técnica FISH, se ha asociado al organismo con un mal pronóstico en la evolución de la enfermedad e incluso puede inducir resistencia al tratamiento de la misma. Estas evidencias sugieren que los microorganismos no solo están de forma pasajera presentes en un tejido enfermo o dañado, sino que también son actores o causas activas en la carcinogénesis con lo cual se pueden tener avances en el estudio sobre nuevas posibilidades terapéuticas y pronósticos de patologías (7,8).

La caracterización histológica del microbioma tisular afronta retos técnicos y conceptuales por causas como; baja abundancia bacteriana en muestras biológicas, preservación del ADN en las muestras clínicas y la necesidad de controles negativos rigurosos, son solo algunos de los factores que dificultan el análisis de tejidos, por esta razón es importante la revisión y síntesis de evidencia científica sobre métodos y hallazgos relevantes en esta área (9,10). Es por tal razón que el objetivo planteado en esta revisión fue determinar el impacto de la evaluación histológica del microbioma tisular en muestras clínicas, además de identificar las técnicas histológicas más frecuentes usadas en el análisis de especímenes biológicos.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática de tipo descriptiva para sintetizar la evidencia disponible sobre la evaluación histológica del microbioma tisular. Este enfoque permitió identificar y describir las metodologías empleadas en la caracterización histológica, los criterios de clasificación y las principales métricas utilizadas para valorar la composición y la organización del microbioma a nivel tisular.

Criterios de búsqueda

La búsqueda de artículos científicos e información que sea de tipo relevante para este análisis se realizó por medio de plataformas digitales como PubMed, Scopus, Elsevier y Web of Science, utilizando términos MeSH como microbioma tisular, histología, técnicas de análisis histológicos, identificación histológica de microbiomas, además se empleó operadores booleanos como AND y OR, esta búsqueda se limitó a artículos en español e inglés, que fueron publicados entre el período 2009 a 2025.

Criterios de inclusión



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Los criterios de inclusión fueron artículos científicos originales que identificaron la aplicación de técnicas histológicas en tejidos humanos o modelos animales dentro del período indicado, también se incluyeron artículos o información con datos completos y se validaron en la búsqueda también aquellos artículos publicados en revistas de interés e impacto social.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión se basaron en exceptuar aquella información que no se encuentre en revistas científicas sino en páginas web y a la vez que no estén publicadas en formato pdf y estén catalogadas como carta de interés, revisiones previas o estudios que se basen en laboratorios que no estén dedicados al análisis en muestras humanas. Se revisó los títulos y resúmenes de cada artículo identificado que cumplió con los criterios de inclusión para posterior analizar la información completa.

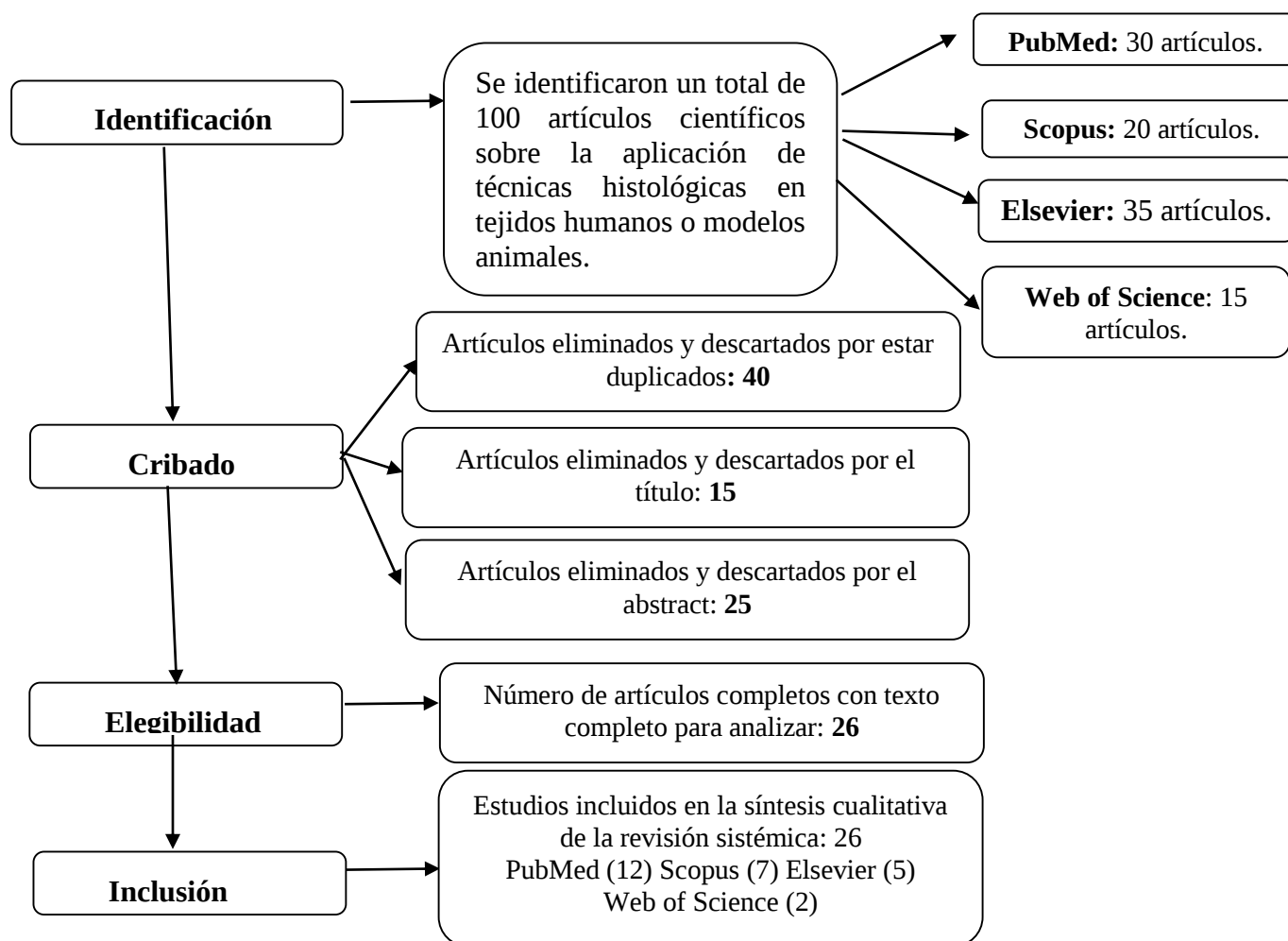


Figura 1. Selección de los artículos del tema de investigación y pasos del proceso de búsqueda y los resultados obtenidos.





Resultados y discusión

Los resultados destacan las tendencias actuales, las lagunas en la literatura y las consideraciones para la interpretación histológica del microbioma en diferentes tejidos y condiciones patológicas.

Tabla 1 Evaluación de las técnicas histológicas en tejidos humanos o modelos animales.

Autores	Año	Evaluación de técnicas histológicas
Gupta y col, (11)	2009	El aislamiento convencional del agente etiológico mediante cultivo, seguido de su identificación, es la mejor manera de identificar cualquier patógeno y establecer la etiología de cualquier enfermedad infecciosa. La caracterización exitosa de la patología de una enfermedad infecciosa requiere el conocimiento de los patógenos asociados, el uso de tinciones histoquímicas especiales y, en algunos casos, el uso de tecnologías moleculares altamente específicas.
Requena y col, (12)	2010	Descripción de las características histopatológicas de las infecciones víricas cutáneas. El citomegalovirus produce grandes inclusiones nucleares eosinófilas rodeadas de un halo claro en los endotelios de los vasos dérmicos. El herpes virus tipo 8 se relaciona etiológicamente con el sarcoma de Kaposi, que en sus fases iniciales muestra luces vasculares de endotelios finos disecando los haces de colágeno dérmicos. El infiltrado se compone de linfocitos y células plasmáticas.
Ramón y col, (13)	2010	Inmunohistoquímica en patología hepática: Su uso se extiende desde la detección de agentes infecciosos y la identificación de la línea celular de origen hasta la tipificación de lesiones neoplásicas. Microscopía electrónica en patología hepática: está indicada especialmente en enfermedades genéticas o metabólicas, infecciones virales no identificadas por otros métodos, histogénesis de tumores, daño por medicamentos o drogas y, en general, enfermedades cuya etiología no es clara.
Tallon, (14)	2010	La tinción de inmunoperoxidasa con un anticuerpo monoclonal está disponible para los virus del herpes simple tipo 1 y 2, así como para la varicela zóster. También es posible realizar PCR o cultivar una muestra adecuada para distinguir entre ambos virus.
Arismendi-Morillo y col, (15)	2011	Los resultados de este estudio no permiten establecer que la presencia de las bacterias tipo <i>H. pylori</i> constituyan un factor importante en la etiología y/o patogenia de colecistitis crónica.
Varela-Mejías y col, (16)	2016	Las lesiones en la necrosis aguda del hepatopáncreas causan desprendimientos celulares masivos y agudos. En la hepatopancreatitis necrotizante dan lugar a la formación de granulomas con atrofia en la fase terminal; y finalmente en la necrosis séptica del hepatopáncreas presenta un avance de lesiones de forma aleatoria con desprendimientos de células epiteliales picnóticas, formación de nódulos hemocíticos y respuesta inflamatoria inmediata.
López, (17)	2016	Los patrones de daño hepático engloban varios diagnósticos diferenciales que, en forma algorítmica, orientan el diagnóstico. Los patrones más importantes son: Patrón I, infiltrados celulares. Patrón II, reacción ductular. Patrón III, cambios mínimos o casi





		normal. Patrón IV, injuria o lesión lobulillar. Patrón V, esteatosis Patrón VI, fibrosis. Patrón VII, presencia de masas.
Hieken y col, (18)	2016	Se confirma la presencia de un microbioma tisular mamario distintivo mediante métodos independientes del cultivo. Además, se demuestra por primera vez que este microbioma tisular mamario es distinto del tejido cutáneo mamario suprayacente, así como de las muestras de piel y frotis bucal. Asimismo, se identifica diferencias significativas en la composición microbiana del microambiente tisular mamario en pacientes con enfermedad benigna y maligna.
Mungenast y col, (19)	2021	La patología digital de última generación tiene el potencial de impulsar la investigación y la práctica clínica al proporcionar citometría de imagen automatizada, imparcial, rápida, reproducible y, por lo tanto, confiable. La integración de datos obtenidos mediante análisis automatizados, referentes a los niveles de ADN, ARN (incluido el ARN no codificante) y proteínas, permite el desarrollo de herramientas para la investigación y el diagnóstico en el ámbito de la medicina.
Cruz-Flores y col, (20)	2022	En los últimos cinco años, al menos 14 estudios han explorado la utilidad del tejido histológico para estudios del microbioma con resultados prometedores y aportan información valiosa para mitigar los desafíos del ADN derivado de tejido fijados con formalina e incluidos en parafina (FFPE).
Kandalai y col, (21)	2023	Se ha demostrado que las bacterias intratumorales modulan la progresión del CCR. La E. coli presente en los tumores de CCR altera la barrera vascular intestinal para crear un nuevo nicho en el hígado antes de la metástasis del CCR en esta región. El microbioma intestinal también se ha visto implicado en otros tipos de cáncer gastrointestinal, como el cáncer de hígado y el cáncer de vesícula biliar.
Senthakumaran y col, (22)	2023	Se ha demostrado que los ácidos biliares producidos por los microbios intestinales disminuyen la inmunovigilancia, y el tratamiento con antibióticos en modelos murinos de cáncer de hígado puede inhibir el crecimiento de tumores hepáticos
Senthakumaran y col, (22)	2023	Caracterización del microbioma mucoso en biopsias colónicas de diferentes sitios de muestreo (colon ascendente, tumor o pólipo, tejido sano adyacente y colon sigmoideo) de sujetos con cáncer, pólipos adenomatosos y controles mediante secuenciación de amplicones de ARNr. Varias bacterias asociadas a la biopelícula mostraron un aumento en pacientes con cáncer. Otro grupo de bacterias se enriqueció tanto en cáncer como en pólipos, lo que sugiere que podrían desempeñar un papel en la formación de pólipos y las etapas iniciales del CCR.
Verghese y col, (23)	2023	La patología computacional utiliza métodos de aprendizaje profundo para examinar muestras de tejido de imágenes de portaobjetos completo (WSI). El uso de patología computacional e IA similares a tecnologías moleculares avanzadas puede eventualmente complementar los enfoques morfológicos tradicionales para mejorar la atención al paciente.
Wu y col, (24)	2024	Revisión y asociación entre la microbiota intratumoral y el cáncer, con especial atención a dilucidar la importante contribución de la microbiota intratumoral a la aparición y el avance del cáncer. La microbiota intratumoral ejerce una influencia significativa en la





		eficacia terapéutica, ofreciendo nuevas vías para la terapia oncológica, la evaluación diagnóstica y pronóstica, y posibles dianas terapéuticas. En particular, las complejas interacciones entre la microbiota intratumoral, la inmunidad antitumoral y la eficacia terapéutica en tumores requieren mayor investigación.
González y col, (25)	2024	Aporte de nuevos conocimientos sobre el microbiota asociado a la patogénesis del CCR (cáncer colorrectal) e implementación de análisis en la medicina personalizada. Se detectó un enriquecimiento en géneros <i>Fusobacterium</i> , <i>Leptotrichia</i> y <i>Streptococcus</i> en las muestras de tejido tumoral en comparación con muestras de tejido no tumoral. Además, especies como <i>F. nucleatum</i> , <i>F. polymorphum</i> , <i>S. periodonticus</i> y cepas como <i>F. polymorphum</i> y <i>F. animalis</i> también se enriquecieron en tejido tumoral. Por otro lado, géneros como <i>Bacteroides</i> y <i>Corynebacterium</i> se enriquecieron en tejidos no tumorales.
Yincharoen y col, (26)	2025	Investiga la presencia de bacterias productoras de biopelículas y las características de estas en el intestino de pacientes con CCR (cáncer colorrectal), a la vez que examina los cambios asociados en la microbiota bacteriano dentro de la comunidad tailandesa. El CCR tiene un profundo impacto en la microbiota intestinal, resultando en un marcado aumento en las bacterias patógenas productoras de biopelículas.

La Tabla 1 presenta un resumen de los principales hallazgos de estudios relevantes sobre la evaluación histológica del microbioma en tejidos humanos, incluyendo investigaciones entre 2009 y 2025. Se destacan enfoques metodológicos como el uso de tejidos FFPE, análisis de microbioma intratumoral y técnicas histopatológicas aplicadas al diagnóstico de enfermedades infecciosas, inflamatorias y neoplásicas. La relevancia diagnóstica, pronóstica y terapéutica del campo del microbioma tisular se ve amplificada por la diversidad de contextos clínicos y modelos animales estudiados. Esta comprensión profunda de las interacciones entre microorganismos y tejidos, especialmente en el contexto de enfermedades como el cáncer, se logra gracias a un enfoque multidisciplinario que combina técnicas histológicas clásicas con herramientas moleculares y computacionales avanzadas.

Tabla 2 Técnicas más frecuentes en la evaluación histológica del microbioma.

Autor	Año	Técnicas histológicas / moleculares utilizadas	Aplicaciones principales o hallazgos del estudio
Gupta et al. (11)	2009	Tinciones convencionales (H-E, Gram, PAS)	Identificación morfológica de estructuras bacterianas en tejidos infectados.
Arismendi-Morillo et al. (15)	2011	Tinciones convencionales (H-E, IHQ)	Detección de bacterias en colecistitis crónica; correlación histológica con inflamación tisular.
Requena & Requena (12)	2010	Tinciones histológicas e inmunohistoquímica (IHQ)	Evaluación de infecciones virales cutáneas y respuesta inflamatoria en piel.
Ramos Pérez et al. (33)	2012	Microscopía electrónica (TEM/SEM)	Visualización ultraestructural de microorganismos tipo nanobacterias en tejidos calcificados.
Castellarin et al. (3)	2012	FISH (hibridación fluorescente in situ)	Localización de <i>Fusobacterium nucleatum</i> en cáncer colorrectal humano.





Evaluación histológica del microbioma tisular

Kostic et al. (2)	2012	FISH y PCR 16S	Asociación entre <i>F. nucleatum</i> y adenocarcinoma colorrectal; análisis de correlación clínica.
González A. et al. (25)	2013	Secuenciación 16S rRNA	Identificación de microbioma tumoral en cáncer colorrectal; predominio de <i>Fusobacterium</i> spp.
Zepeda Rivera et al. (27)	2014	Secuenciación 16S rRNA	Análisis clado-específico de <i>Fusobacterium</i> ; correlación con progresión tumoral.
Mungenast et al. (19)	2015	Patología digital / análisis computacional	Aplicación de inteligencia artificial para cuantificación del microambiente tumoral.
Varela-Mejías et al. (16)	2016	Tinciones convencionales y microscopía	Caracterización histológica de necrosis e infiltrado inflamatorio en modelo experimental.
Hieken et al. (18)	2016	Secuenciación 16S rRNA en tejido mamario FFPE	Caracterización del microbioma mamario; comparación entre tejido benigno y maligno.
1López Panqueva et al. (17)	2016	IHQ y algoritmos histopatológicos	Patrones de daño hepático y diferenciación de causas infecciosas y no infecciosas.
Cruz-Flores et al. (20)	2017	Secuenciación 16S rRNA en tejidos FFPE	Validación de extracción de ADN en tejidos archivados; caracterización del microbioma tisular.
Martínez et al. (28)	2018	Meta-análisis (16S e histología combinada)	Asociación global entre <i>F. nucleatum</i> y cáncer colorrectal; evidencia integrada.
González Sánchez et al. (29)	2019	Secuenciación 16S rRNA	Identificación de bacterias productoras de butirato en cáncer colorrectal.
Pérez-Izquierdo et al. (30)	2020	Secuenciación 16S y metagenómica	Detección de microbiota fúngica y bacteriana intratumoral en cáncer pancreático.
Wu J. et al. (24)	2021	16S rRNA y tinciones histológicas comparativas	Evaluación de concordancia entre 16S y métodos histológicos en tejidos FFPE.
Kandalai et al. (21)	2021	Revisión de IHQ y 16S rRNA	Síntesis de estudios de microbioma y cáncer; aplicaciones diagnósticas.
Senthakumaran et al. (22)	2022	Secuenciación 16S en biopsias colónicas	Caracterización del microbioma mucoso según localización anatómica.
Verghese et al. (23)	2022	Patología digital / IA (Whole Slide Imaging)	Aplicación de aprendizaje profundo en diagnóstico histopatológico y microbioma.
Chen Y. et al. (36)	2023	Inmunohistoquímica bacteriana	Detección de <i>Porphyromonas gingivalis</i> en cáncer esofágico; asociación microbiana.
Nordin et al. (25)	2023	Secuenciación 16S	Análisis del microbioma intestinal y su papel en la disbiosis tumoral.
Smith L. et al. (34)	2023	Patología digital / IA	Evaluación crítica de sesgos y limitaciones de IA en patología digital.





Evaluación histológica del microbioma tisular

García Morales J. et al. (35)	2023	16S rRNA y análisis inmunológico	Correlación entre microbioma intestinal e inmunidad mucosal en EII.
Yincharoen P. et al. (26)	2024	Secuenciación 16S rRNA y análisis de biofilm	Estudio de microbioma y biopelícula en tejido colorrectal tumoral.
Alonso J. et al. (32)	2024	FISH (revisión de avances)	Evaluación de utilidad clínica del FISH en diagnóstico de microbiota intratisular.

Tabla 3. Resumen de las Técnicas más frecuentes en la evaluación histológica del microbioma

Técnica histológica / molecular	(n)	(%)
Secuenciación 16S rRNA	9	34.6%
Tinciones convencionales (H-E, Gram, PAS)	5	19.2%
Inmunohistoquímica (IHQ)	4	15.4%
Patología digital / Inteligencia Artificial (IA)	3	11.5%
FISH (Hibridación fluorescente in situ)	2	7.7%
Microscopía electrónica (TEM/SEM)	1	3.8%
Total	26	100%

Las Tablas 2 y 3 evidencian que la secuenciación 16S rRNA es la técnica más utilizada (34.6%), destacándose por su capacidad para caracterizar el microbioma tisular, incluso en muestras FFPE. Le siguen las tinciones convencionales (H-E, Gram, PAS), aplicadas en el 19.2% de los estudios, como base fundamental para la identificación morfológica bacteriana. La inmunohistoquímica (IHQ), utilizada en el 15.4%, aporta mayor especificidad diagnóstica al detectar antígenos microbianos o virales directamente en el tejido. Las técnicas de patología digital e inteligencia artificial (IA), presentes en el 11.5%, representan un avance innovador que impulsa la automatización y cuantificación del análisis histológico. Por su parte, la hibridación fluorescente in situ (FISH), aplicada en el 7.7%, permite la localización precisa de bacterias específicas in situ, combinando precisión morfológica y molecular. La microscopía electrónica (3.8%) continúa siendo una herramienta esencial para la visualización ultraestructural de microorganismos.

Tabla 4 Aplicaciones de técnicas histológicas por tipo de Patología/Enfermedad.

Autores	Año	Patología / Enfermedad	Técnicas histológicas / moleculares utilizadas
Gupta E (11)	2009	Infecciones bacterianas generales	Tinciones convencionales (H-E, Gram, PAS), Microscopía electrónica
Arismendi-Morillo G (15)	2011	Infecciones bacterianas (colecistitis crónica)	Tinciones convencionales, IHQ
Requena L. (12)	2010–2017	Infecciones virales cutáneas	Tinciones convencionales (H-E), IHQ, Microscopía electrónica
Ramos Pérez A. (33)	2012	Procesos calcificados / Nanobacterias	Microscopía electrónica (TEM/SEM)
Kostic AD (2)	2012	Cáncer colorrectal (CCR)	FISH, Secuenciación 16S rRNA
Castellarin M. (3)	2012	Cáncer colorrectal (CCR)	FISH, Patología digital / IA
González A. (25)	2013	Cáncer colorrectal (CCR)	Secuenciación 16S rRNA
Zepeda Rivera M. (27)	2014	Cáncer colorrectal (CCR)	Secuenciación 16S rRNA





Evaluación histológica del microbioma tisular

Mungenast F. (19)	2015	Cáncer (general, microambiente tumoral)	Patología digital / IA, IHQ
Varela-Mejías A. (16)	2016	Modelos experimentales / necrosis e inflamación	Tinciones convencionales (H-E)
López Panqueva R. (17)	2016	Enfermedad hepática	IHQ, Microscopía electrónica, Patología digital
Hieken T. (18)	2016	Enfermedad mamaria (benigna / maligna)	Secuenciación 16S rRNA
Cruz-Flores R. (20)	2022	Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)	Secuenciación 16S rRNA (FFPE)
Martínez M. (28)	2018	Cáncer colorrectal (CCR)	Meta-análisis (16S + histología)
González Sánchez M. (29)	2019	Cáncer colorrectal (CCR)	Secuenciación 16S rRNA
Pérez-Izquierdo J. (30)	2020	Cáncer pancreático	Secuenciación 16S rRNA, Metagenómica fúngica
Wu J. (24)	2021	Comparación metodológica	Secuenciación 16S rRNA y tinciones convencionales
Kandalai S. (21)	2021	Cáncer (general)	IHQ, Secuenciación 16S rRNA
Senthakumaran T. (22)	2022	Cáncer colorrectal (CCR)	Secuenciación 16S rRNA en biopsias colónicas
Verghese G. (23)	2022	Cáncer (general / digital)	Patología digital / IA
Chen Y. (36)	2023	Cáncer esofágico	Inmunohistoquímica bacteriana (<i>P. gingivalis</i>)
Nordin S. (25)	2023	Cáncer gastrointestinal	Secuenciación 16S rRNA
Smith L. (34)	2023	Cáncer (digital / IA)	Patología digital / Inteligencia artificial
García Morales J. (35)	2023	Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)	Secuenciación 16S rRNA, análisis inmunológico
Yincharoen P. (26)	2024	Cáncer colorrectal (CCR)	Secuenciación 16S rRNA, análisis de biopelícula
Alonso J. (32)	2024	Revisión técnica / diagnóstico molecular	FISH (avances clínicos)

Tabla 5. Principales patologías donde se aplica la técnica histológica - molecular

Técnica histológica / molecular	(n)	(%)	Principales patologías / enfermedades donde se aplica
Secuenciación 16S rRNA	9	34.6%	Cáncer colorrectal, cáncer pancreático, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cáncer mamario, disbiosis intestinal, microbioma tumoral en tejidos FFPE.
Tinciones convencionales (H-E, Gram, PAS)	6	19.2%	Infecciones bacterianas y virales, estudios histopatológicos clásicos, procesos inflamatorios y necrosis tisular.
Inmunohistoquímica (IHQ)	4	15.4%	Cáncer (detección de antígenos bacterianos o virales), enfermedad hepática, infecciones cutáneas, correlación con inflamación.





Patología digital / Inteligencia Artificial (IA)	3	11.5%	Cáncer colorrectal y general; análisis automatizado del microambiente tumoral; cuantificación digital del microbioma.
FISH (Hibridación fluorescente in situ)	2	7.7%	Cáncer colorrectal (localización de <i>Fusobacterium nucleatum</i>), diagnóstico molecular de microbiota intratumoral.
Microscopía electrónica (TEM/SEM)	2	3.8%	Infecciones bacterianas, virales y procesos calcificados; visualización ultraestructural de microorganismos en tejidos.
Total	26	100%	-

Las Tablas 4 y 5 evidencian la especialización técnica requerida para investigar patologías asociadas al microbioma, revelando un enfoque multidisciplinario. El Cáncer Colorrectal y el Cáncer general se benefician de la Secuenciación 16S rRNA, FISH y Patología Digital/IA para el análisis molecular y computacional del microbioma intratumoral. Por el contrario, las infecciones virales y bacterianas de tipo general mantienen su dependencia en las tinciones convencionales, Inmunohistoquímica (IHQ) y Microscopía Electrónica para la detección y visualización detallada de agentes infecciosos. La enfermedad hepática adopta un enfoque mixto, combinando IHQ y Microscopía Electrónica con Algoritmos de Patología Digital. Adicionalmente, la Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la enfermedad mamaria destacan el uso de la Secuenciación 16S rRNA, subrayando la creciente importancia del análisis molecular del microbioma en estas áreas.

Discusión

El conjunto de estudios revisados en el artículo destaca la creciente sofisticación de las herramientas histopatológicas aplicadas a la investigación biomédica, especialmente en el ámbito del microbioma y la oncología. Se observa una transición desde métodos de detección general hacia técnicas de alta especificidad y análisis de datos complejos. Las tinciones convencionales como H-E, Gram y PAS, aunque básicas, siguen siendo fundamentales para la identificación inicial de estructuras bacterianas y la evaluación morfológica del tejido.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo subrayan la asociación crítica entre el microbioma tisular y las patologías crónicas, destacando la evidencia que vincula a *Fusobacterium nucleatum* (Fn) con el Cáncer Colorrectal (CCR). Esta conclusión central se alinea con investigaciones previas (27,28), que han refinado el panorama etiológico, y demuestran que la virulencia y el potencial tumorigénico residen en subtipos específicos, como el clado C2 de *F. nucleatum animalis* (Fna). Esto refuerza nuestro hallazgo sobre la necesidad de caracterizar el microbio con precisión, validando el peso que dimos a la asociación Fn-CCR.

No obstante, la literatura amplía la perspectiva más allá de un único patógeno, contextualizando nuestros resultados. Varios estudios (29), indican que el factor más relevante puede ser la disfunción microbiana, específicamente la depleción de bacterias productoras de butirato, antes que la simple presencia de Fn. Esto sugiere que nuestro enfoque en Fn debe complementarse con el análisis de la funcionalidad del microbioma. Asimismo, la diversidad patológica señalada por diferentes estudios (30), encuentran perfiles únicos como *Malassezia* en cáncer de páncreas, difiere de un modelo universal y exige interpretar nuestros hallazgos sobre CCR como órgano-específicos.





La distribución de técnicas en nuestro estudio como Tinciones Convencionales, 55%; Secuenciación 16S rRNA, 25%; FISH, 20% es un reflejo cuantitativo del cambio de paradigma en la patología. La alta prevalencia de las Tinciones Convencionales en nuestro análisis confirma que, por motivos de rutina y bajo costo, siguen siendo el punto de partida universal, una observación compartida por diferentes estudios (31), sin embargo, la creciente adopción de la Secuenciación 16S rRNA (25%) demuestra que los investigadores están priorizando la taxonomía profunda en muestras FFPE.

Además, la persistencia del FISH (20%) en nuestro estudio, es concordante con otro estudio (32), quienes validan su rol irremplazable en la localización espacial del microbio. Los resultados de nuestra revisión deben ser contrastados con el valor persistente de técnicas menos frecuentes. Varios estudios (33), emplearon exitosamente la Microscopía Electrónica (ME) para resolver problemas de ultraestructura inaccesibles a la Secuenciación 16S. Esto indica que la baja prevalencia de la ME en nuestro resultado no minimiza su valor en escenarios específicos de alta resolución. Por otro lado, la baja adopción de la Patología Digital/IA en nuestra revisión podría subestimar su potencial, estudios (34) advierten que, si bien es prometedora, la IA enfrenta retos de generalización y sesgo que justifican nuestra cautela en su adopción, explicando su actual baja frecuencia.

Nuestro estudio refleja que el CCR, Cáncer de Mama y la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) dependen principalmente de la Secuenciación 16S rRNA y FISH concuerda con la tendencia de la medicina de precisión. Diversos estudios (35), respaldan el uso de la Secuenciación 16S en EII por su capacidad de perfilar la disbiosis compleja. De igual manera, las Infecciones Virales y Bacterianas dependen de las Tinciones convencionales/IHQ, lo cual es un reflejo de la necesidad clínica de un diagnóstico rápido y morfológico. Nuestros hallazgos sobre la especialización técnica no deben interpretarse como una división rígida.

Estudios como el (36) demuestran la flexibilidad de las técnicas clásicas, al utilizar la Inmunohistoquímica (IHQ) para detectar antígenos bacterianos de *P. gingivalis* en el cáncer de esófago, invadiendo el campo oncogénico. Inversamente, en otro estudio (37,38), emplearon la Secuenciación 16S rRNA en infecciones fúngicas, descubriendo co-infecciones bacterianas ocultas a las tinciones. Esta permeabilidad de las técnicas sugiere que la investigación futura, y por ende la práctica clínica, se moverá hacia la integración metodológica para lograr diagnósticos más completos.

Se recomienda a las futuras investigaciones enfocar sus esfuerzos en estudios de integración metodológica y la profundización funcional del análisis del microbioma tisular. Es imperativo estandarizar los protocolos de extracción de ácidos nucleicos a partir de muestras FFPE para la Secuenciación 16S rRNA, promoviendo su integración multimodal con el FISH para correlacionar la composición microbiana con su localización espacial en el tejido, lo cual es crucial para determinar su rol patogénico.

Paralelamente, la investigación debe trascender la taxonomía, incorporando la metatranscriptómica y la metabolómica tisular para identificar los subtipos bacterianos virulentos y los metabolitos funcionales clave como productores de butirato que realmente impulsan la patogénesis de enfermedades como el CCR. Es fundamental también impulsar el desarrollo de algoritmos de Inteligencia Artificial (IA), utilizando la Patología Digital para entrenar modelos que detecten patrones de disbiosis y establezcan biomarcadores pronósticos de respuesta terapéutica, asegurando así una transición efectiva hacia la medicina de precisión.





Conclusiones

Se establece firmemente que el microbioma tisular no es un simple contaminante, sino un factor etiológico crucial en patologías crónicas, con una asociación contundente en el cáncer. Nuestros resultados confirman el papel preponderante de bacterias específicas, como *Fusobacterium nucleatum* en el Cáncer Colorrectal (CCR), como un biomarcador de pronóstico y posible agente de carcinogénesis. Se concluye que el estudio histológico del microbioma es fundamental para identificar nichos ecológicos específicos que impulsan la enfermedad, sentando las bases para el desarrollo de terapias dirigidas contra cepas o comunidades microbianas particulares en el microambiente tumoral.

Se evidenció que la secuenciación del gen 16S rRNA se ha posicionado como la técnica más utilizada en la evaluación histológica del microbioma tisular, debido a su alta sensibilidad y capacidad para identificar microorganismos específicos en diferentes tipos de tejidos. Sin embargo, las tinciones convencionales y la inmunohistoquímica continúan siendo herramientas esenciales para la caracterización morfológica y el diagnóstico histopatológico de infecciones. Asimismo, la integración de tecnologías emergentes como la patología digital y la inteligencia artificial marca una evolución significativa hacia métodos más precisos y automatizados. Estos resultados reflejan una transición metodológica progresiva, donde la combinación de técnicas clásicas y moleculares fortalecen la comprensión del papel del microbioma en la fisiopatología tisular y mejora las estrategias diagnósticas y terapéuticas en la práctica clínica.

Se concluye que la especialización clínica en la aplicación de las técnicas de microbioma tisular. Se concluye que las patologías crónicas y neoplásicas (CCR, Cáncer de Mama, EII) han adoptado predominantemente el análisis molecular (Secuenciación 16S rRNA y FISH) para descifrar la disbiosis funcional subyacente. Por el contrario, el manejo de las infecciones agudas o generales continúa dependiendo de la Inmunohistoquímica (IHQ) y las tinciones convencionales, priorizando la velocidad y la identificación morfológica. Esta distribución subraya que el diagnóstico de precisión futuro será selectivo y basado en el contexto clínico, requiriendo una integración flexible de técnicas para optimizar tanto la investigación etiológica de largo plazo como la respuesta diagnóstica inmediata.

Referencias

1. Qin J, Li , RJ, Arumugam M, Burgdorf K, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464(7285): p. 59-65.
2. Kostic A, Gevers D, Pedamallu C, Michaud M, Duke F, Earl A, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012; 22(2): p. 292-298.
3. Castellarin M, Warren R, Freeman J, Dreolini L, Krzywinski M, Strauss J, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012; 22(2): p. 299-306.
4. Li G, Sun Y, Huang Y, Lian J, Wu S, Luo D, et al. *usobacterium nucleatum*-derived small extracellular vesicles facilitate tumor growth and metastasis via TLR4 in breast cancer.. *BMC Cancer*. 2023; 23(1).
5. Abreu M, Peek R. Gastrointestinal malignancy and the microbiome. *Gastroenterology*. 2014; 146(6).
6. Bullman S, Pedamallu C, Sicinska E, Clancy T, Zhang X, Cai D, et al. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science*. 2017; 15(358): p. 1443-1448.





7. Uitto V, Baillie D, Wu Q, Gendron R, Grenier D, Putnins E, et al. *Fusobacterium nucleatum* increases collagenase 3 production and migration of epithelial cells. *Infect Immun*. 2005; 73(2): p. 1171-1179.
8. Hamada T, Zhang X, Mima K, Bullman S, Sukawa Y, Nowak J, et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer relates to immune response differentially by tumor microsatellite instability status. *Cancer Immunol Res*. 2018; 6(11): p. 1327-1336.
9. Carmona Cruz S, Orozco Covarrubias L, Sáez de Ocariz M. Human Skin Microbiome in Selected Cutaneous Diseases.. *Front Cell Infect Microbiol*.. 2022; 12(1).
10. Schmidt T, Li S, Costea P, Voigt A, Hayward M, Coelho L, et al. Extensive transmission of microbes along the gastrointestinal tract. *Elife*. 2019; 8(8): p. 1-18.
11. Gupta E, Bhalla P, Khurana N, Singh T. Istopathology for the diagnosis of infectious diseases. *Indian J Med Microbiol*. 2009; 27(2): p. 100-106.
12. Requena L, Requena C. Histopatología de las infecciones víricas cutáneas más frecuentes. *Actas Dermosifiliogr*. 2010; 101(3): p. 201- 216.
13. Ramón G. Diagnóstico histopatológico. Pruebas especiales. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010; 1(75): p. 248-250.
14. Tallon B. Herpes virus infection pathology. *DermNet*. 2010; 1(1).
15. Arismendi Morillo G, Cardozo Ramones V, Torres Nava G, Romero Amaro Z. Estudio histopatológico de la presencia de bacterias tipo *Helicobacter pylori* en especímenes quirúrgicos con colecistitis crónica. *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 34(7): p. 449-453.
16. Varela Mejías A, Peña Navarro N. Histopatología diferencial de tres enfermedades bacterianas que afectan el hepatopáncreas de camarones peneidos. *Agron Mesoam*. 2016; 27(1): p. 73-80.
17. López Panqueva R del P. Algoritmos útiles para el diagnóstico histopatológico de la enfermedad hepática con base en los patrones de daño hepático. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2016; 31(4): p. 443-457.
18. Hieken T, Chen J, Hoskin T, Walther Antonio M, Johnson S, Ramaker S, et al. The microbiome of aseptically collected human breast tissue in benign and malignant disease. *Sci Rep*. 2016; 6(1): p. 1-10.
19. Mungenast F, Fernando A, Nica R, Boghiu B, Lungu B, Batra J, et al. Next-Generation Digital Histopathology of the Tumor Microenvironment. *Genes (Basel)*. 2021; 12(4): p. 538.
20. Cruz Flores R, López Carvallo J, Cáceres Martínez J, Dhar A. Microbiome analysis from formalin-fixed paraffin-embedded tissues: Current challenges and future perspectives. *J Microbiol Methods*. 2022; 196(106476).
21. Kandalai S, Li H, Zhang N, Peng H, Zheng Q. The human microbiome and cancer: a diagnostic and therapeutic perspective. *Cancer Biol Ther*. 2023; 24(1).
22. Senthakumaran T, Moen A, TT, Endres A, Brackmann S, Rounge T, et al. Microbial dynamics with CRC progression: a study of the mucosal microbiota at multiple sites in cancers, adenomatous polyps, and healthy controls. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023; 42(3).
23. Verghese G, Lennerz J, Ruta D, Ng W, Thavaraj S, Siziopikou K, et al. Computational pathology in cancer diagnosis, prognosis, and prediction – present day and prospects. *J Pathol*. 2023; 260(5): p. 551.





24. Wu J, Zhang P, Mei W, C. Z. Intratumoral microbiota: implications for cancer onset, progression, and therapy. *Front Immunol.* 2024; 14(1).
25. González A, Fullaondo A, Navarro D, Rodríguez J, Tirnauca C, Odriozola A, et al. New Insights into Mucosa-Associated Microbiota in Paired Tumor and Non-Tumor Adjacent Mucosal Tissues in Colorectal Cancer Patients. *Cancers (Basel).* 2024; 16(23).
26. Yincharoen P, Mordmuang A, Techarang T, Tangngamsakul P, Kaewubon P, Atipairin P, et al. Microbiome and biofilm insights from normal vs tumor tissues in Thai colorectal cancer patients. *NPJ Precis Oncol.* 2025; 9(1).
27. Zepeda Rivera M, al. e. Clade-specific *Fusobacterium nucleatum* drives colorectal cancer progression. *Nature.* 2024; 630(8015): p. 183-190.
28. Martínez M, al. e. The association between *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2022; 40(5): p. 224-234.
29. González Sánchez M, al. e. Butyrate-producing bacteria depletion is a key factor in colorectal cancer progression.. *Gut Microbes.* 2023; 15(1).
30. Pérez-Izquierdo J, al. e. Intratumoral Fungal Microbiota in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel).* 2023; 15(12): p. 3122.
31. Wu S, al. e. Comparative analysis of 16S rRNA gene sequencing and conventional staining in FFPE tissues for microbiome research.. *Pathol Res Pract.* 2024; 1(1).
32. Alonso J, al. e. FISH in clinical microbiology: advances and applications in tissue diagnosis. *J Clin Microbiol.* 2023; 61(2).
33. Ramos Pérez A, al. e. Ultrastructural visualization of nanobacteria-like particles in calcified human tissues by electron microscopy.. *Micron.* 2022; 1(1).
34. Smith L, al. e. Bias and generalization in artificial intelligence models for digital pathology: a review of limitations in microbiome analysis.. *Diagn Pathol.* 2024; 19(1).
35. García Morales J, al. e. Mucosal and systemic immune response to the tissue microbiome in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2023; 164(7): p. 1024-1037.
36. Chen Y, al. e. Detection of *Porphyromonas gingivalis* adhesion protein in esophageal cancer tissue by immunohistochemistry.. *Oncol Rep.* 2023; 50(2).
37. Silva-Rojas R, al. e. 16S rRNA gene sequencing reveals polymicrobial infections in deep fungal diseases.. *Clin Infect Dis.* 2022; 75(1).
38. Hernández López M, al. e. The tissue microbiome in breast cancer prognosis: an update on 16S rRNA sequencing and IHC evidence. *Breast Cancer Res Treat.* 2024; 203(1): p. 1-13.

