

El viroma humano y su papel en las enfermedades: Una revisión narrativa.

The human virome and its role in disease: A narrative review.

Jhon Esterilla-Viáfara^{1,a}, Sebastián Cuadros-Mateus^{1,a}, Sofía Sánchez-Palau^{1,a},
Juan Pablo Rojas-Hernández^{2,a}.

1. Estudiante de Medicina.
 2. Médico, Especialista en Pediatría, Subespecialista en Infectología Pediátrica, Magíster en Epidemiología, Doctor en Salud, Profesor Departamento de Salud Materno Infantil.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Jhon Esterilla Viáfara
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8633-2617>
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: esterillaj23@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 18 de enero de 2025.
ACEPTADO: 09 de marzo de 2025.

RESUMEN

Introducción: El viroma humano comprende el conjunto de virus que colonizan de manera permanente o transitoria el organismo, incluyendo virus eucariotas y bacteriófagos. Aunque históricamente el interés de investigación se centró en la microbiota bacteriana, el desarrollo de tecnologías de secuenciación ha permitido reconocer al viroma como un componente integral, dinámico y funcional del microbioma humano, con implicaciones en la salud. El objetivo de esta revisión es sintetizar y contextualizar críticamente la evidencia científica disponible sobre el viroma humano y su asociación con procesos patológicos. **Metodología:** Se realizó una revisión narrativa de la literatura mediante búsquedas sistemáticas en PubMed, incluyendo estudios publicados entre 2015 y 2025. Se priorizaron estudios originales, metaanálisis, revisiones sistemáticas y narrativas en población humana. **Resultados:** Tras la aplicación de criterios de inclusión, exclusión y una evaluación crítica del contenido, se seleccionó un total de 74 artículos. **Discusión:** La evidencia analizada indica que las alteraciones del viroma, caracterizadas por cambios en la diversidad y la abundancia relativa de virus eucariotas y bacteriófagos, se asocian de manera consistente con estados de disbiosis microbiana e inflamación crónica. Estas asociaciones han sido descritas en un amplio espectro de patologías, incluyendo enfermedades gastrointestinales, respiratorias, endocrinas, infecciosas, inmunológicas y neuropsiquiátricas. No obstante, la predominancia de estudios observacionales limita la inferencia causal y subraya la necesidad de estudios longitudinales y funcionales. **Conclusión:** El viroma humano es un modulador de la homeostasis huésped-microbioma y representa una frontera estratégica para el desarrollo de técnicas diagnósticas y enfoques terapéuticos innovadores en el contexto de la medicina de precisión.

Palabras clave: Viroma humano, microbioma, metagenómica, disbiosis, enfermedades humanas.

ABSTRACT

Introduction: The human virome comprises the set of viruses that permanently or transiently colonize the organism, including eukaryotic viruses and bacteriophages. Although research interest has historically focused on the bacterial microbiota, the development of sequencing technologies has made it possible to recognize the virome as an integral, dynamic, and functional component of the human microbiome, with implications for health. The objective of this review is to synthesize and critically contextualize the available scientific evidence on the human virome and its association with pathological processes. **Methodology:** A narrative review of the literature was conducted through systematic searches in PubMed, including studies published between 2015 and 2025. Original studies, meta-analyses, systematic reviews, and narrative reviews in human populations were prioritized. **Results:** After applying inclusion and exclusion criteria and a critical evaluation of the content, a total of 74 articles were selected. **Discussion:** The analyzed evidence indicates that alterations of the virome, characterized by changes in the diversity and relative abundance of eukaryotic viruses and bacteriophages, are consistently associated with states of microbial dysbiosis and chronic inflammation. These associations have been described across a wide spectrum of pathologies, including gastrointestinal, respiratory, endocrine, infectious, immunological, and neuropsychiatric diseases. However, the predominance of observational studies limits causal inference and underscores the need for longitudinal and functional studies. **Conclusion:** The human virome is a modulator of host-microbiome homeostasis and represents a strategic frontier for the development of diagnostic techniques and innovative therapeutic approaches in the context of precision medicine.

Key words: Human virome, microbiome, metagenomics, dysbiosis, human diseases.

Esterilla-Viáfara J, Cuadros-Mateus S, Sánchez-Palau S, Rojas-Hernández JP. El viroma humano y su papel en las enfermedades: Una revisión narrativa. *Salutem Scientia Spiritus* 2026; 12(1):121-133.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El microbioma se define como una comunidad ecológica de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos que coexisten en un espacio corporal específico u otro entorno. En este contexto, la microbiota corresponde al conjunto de microorganismos vivos, es decir, las bacterias, arqueas, hongos, protistas y algas presentes en un determinado entorno.^{1,2}

De manera complementaria, el ecosistema, mejor conocido como el “teatro de actividad”, concepto descrito por Whipps *et al* en 1988, engloba todas las moléculas producidas tanto por los microorganismos como por el huésped, incluyendo ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, polisacáridos, moléculas de señalización, toxinas, moléculas orgánicas e inorgánicas y elementos genéticos móviles, como fagos, virus y ADN reliquia y extracelular, entre otros.¹ En este entorno funcional, los virus se consideran parte del microbioma por su rol dentro del “teatro de actividad”, aunque no se incluyen dentro de la microbiota debido a su naturaleza de “organismos al límite de la vida”.¹⁻³

Históricamente, la investigación biomédica sobre el microbioma se ha centrado en la microbiota, especialmente en la comunidad bacteriana, reconocida por su estrecha asociación con el sistema inmune en estados de salud y enfermedad. Hasta la fecha, se han aislado entre 500 y 1000 especies bacterianas distintas en el cuerpo humano, especialmente en el intestino.⁴ Sin embargo, en las últimas décadas, los avances en biología molecular y en tecnologías de secuenciación han permitido estudiar de forma integral el microbioma, cobrando especial interés el componente viral a partir de su material genético. Esta área de investigación es conocida en la literatura como viroma humano o metagenoma viral humano. Este término se define como el conjunto de virus o secuencias virales que forman parte del microbioma humano.⁵ En la actualidad, se estima la presencia de (10^{13}) partículas virales, con más de 1500 genotipos, distribuidos tanto en la superficie corporal como en compartimentos internos. En este ecosistema se ha descrito la presencia de bacteriófagos, arqueovirus, retrovirus, virus gigantes y virus eucariotas latentes o comensales, siendo los bacteriófagos el componente predominante.⁶

Dada su composición altamente heterogénea, el viroma comprende virus con capacidad patogénica, así como aquellos que carecen de esta capacidad directa para inducir enfermedades. Además, su composición depende de factores como el sitio anatómico, la dieta, la edad y la geografía del individuo.^{5,6} Durante las últimas décadas, la evidencia científica ha respaldado el impacto clínico del viroma humano. Al igual que las comunidades bacterianas, se ha demostrado que el viroma influye en estados de eubiosis o disbiosis, modulados por factores intrínsecos del microbioma y exposiciones extrínsecas que contribuyen de manera directa o indirecta a la fisiopatología de diversas enfermedades.

Entre estas se encuentran la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la diabetes mellitus tipo 1, la obesidad, el asma, la fibrosis quística, la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), la infección por *Clostridioides difficile* (ICD) y el cáncer, entre otras.⁵ Finalmente, a pesar de los avances significativos en la investigación biomédica, la caracterización integral del viroma humano continúa incompleta. Esta limitación obedece a la complejidad derivada de su amplia diversidad, a los desafíos tecnológicos y a la dificultad para realizar estudios en poblaciones diversas, particularmente en países de ingresos bajos y medianos, donde este tipo de investigaciones es limitado.⁷ En este contexto, el objetivo de la presente revisión narrativa es sintetizar críticamente la evidencia disponible sobre el viroma humano y su implicación en los procesos patológicos más ampliamente estudiados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica estructurada en las bases de datos Google Scholar y Medline, orientada a identificar literatura científica relevante sobre el viroma humano, su diversidad, composición y posibles implicaciones clínicas en distintos contextos de salud y enfermedad. La búsqueda incluyó artículos publicados en un periodo no mayor a 10 años, es decir, entre enero de 2010 y diciembre de 2025. Se priorizaron estudios originales, metaanálisis, revisiones sistemáticas y narrativas realizados en humanos, publicados en español o inglés. La estrategia de búsqueda combinó descriptores MeSH y palabras clave, que incluyeron: “*human virome*”, “*virome*”, “*virus*”, “*virome diversity*”, “*microbiome*”, “*metagenomic*”, “*disease*” y “*health*”, así como sus equivalentes en español según los descriptores DeCS: “viroma humano”, “viroma”, “diversidad del viroma”, “microbioma”, “metagenómica”, “enfermedad” y “salud”. Los términos se combinaron mediante el uso de operadores booleanos “AND” y “OR”. Las principales ecuaciones empleadas en la búsqueda incluyeron: A. (*virome AND metagenomic*); B. (*human virome OR virus*) AND (*microbiome*); C. (*human virome AND virome diversity*); D. (*human virome OR virus*) AND (*health OR disease*). La selección de artículos se realizó en dos etapas. En la primera, se evaluaron títulos y resúmenes (abstracts), con base en su pertinencia respecto al objetivo de la revisión. Posteriormente, se llevó a cabo una segunda etapa, en la cual se efectuó la lectura completa de los artículos preseleccionados para confirmar su elegibilidad. Se excluyeron publicaciones duplicadas, estudios en modelos animales sin validación en humanos, comunicaciones breves sin datos clínicos o genómicos relevantes y literatura sin acceso al texto completo.

RESULTADOS

Con base en los criterios de búsqueda previamente definidos, se identificó un total de registros en las bases de datos consultadas, cuyo proceso de selección se resume en la Figura 1. De estos, se

incluyeron un total de artículos que respondieron adecuadamente a los criterios de selección y al objetivo de la presente revisión. Finalmente, se incluyeron 74 textos para el análisis cualitativo. De estos, 73 correspondieron a artículos científicos y uno a un capítulo de libro. En relación con la calidad editorial, los artículos fueron clasificados según el sistema *SCImago Journal Rank* (SJR), evidenciándose una alta representación de revistas de alto impacto. En particular, 59 artículos fueron publicados en revistas Q1, 10 en Q2, dos en Q3, mientras que dos publicaciones no contaban con clasificación por cuartil, incluyendo el capítulo de libro.

En cuanto a la tipología de los estudios, el conjunto de artículos incluidos estuvo conformado principalmente por revisiones narrativas y sistemáticas, así como por estudios observacionales y análisis metagenómicos, lo que evidencia un enfoque exploratorio y descriptivo del campo del viroma humano. Los textos fueron publicados en inglés entre 2015 y 2025, lo que pone de manifiesto el creciente interés y la rápida expansión del conocimiento en esta área durante la última década.

DISCUSIÓN

Descripción general del viroma humano y las enfermedades

Los estudios incluidos en esta revisión evidencian de manera consistente que, en la fisiopatología de diversas enfermedades, las alteraciones en la composición del viroma humano se asocian con disfunción inmunológica, que incluye estados proinflamatorios y una mayor susceptibilidad a enfermedades, entre otros.^{9,10} Los estudios metagenómicos realizados en poblaciones con distintas condiciones clínicas han demostrado que estos cambios no son homogéneos en todo el organismo, sino que dependen del nicho anatómico específico, del estado inmunológico del huésped y de factores ambientales.^{10,11}

Este carácter dinámico y contextual del viroma humano se hace evidente en la distribución diferencial de virus eucariotas y bacteriófagos a lo largo de distintos compartimentos corporales, como se resume en la Tabla 1. En particular, el tracto gastrointestinal constituye el sitio donde mejor se ha caracterizado, con una elevada carga de partículas similares a virus (VLPs) y una predominancia de bacteriófagos pertenecientes a las familias *Siphoviridae*, *Podoviridae* y *Myoviridae*, junto con virus eucariotas persistentes o transitorios.

Otros nichos, como la cavidad oral, la piel, el tracto respiratorio y el sistema genitourinario, presentan composiciones virales distintas, lo que sugiere interacciones específicas entre el viroma, el microbioma bacteriano y las barreras inmunológicas locales, determinadas por características propias de cada compartimento.¹¹ De manera particular, la literatura disponible indica una mayor concentración de estudios en los sistemas gastrointestinal, res-

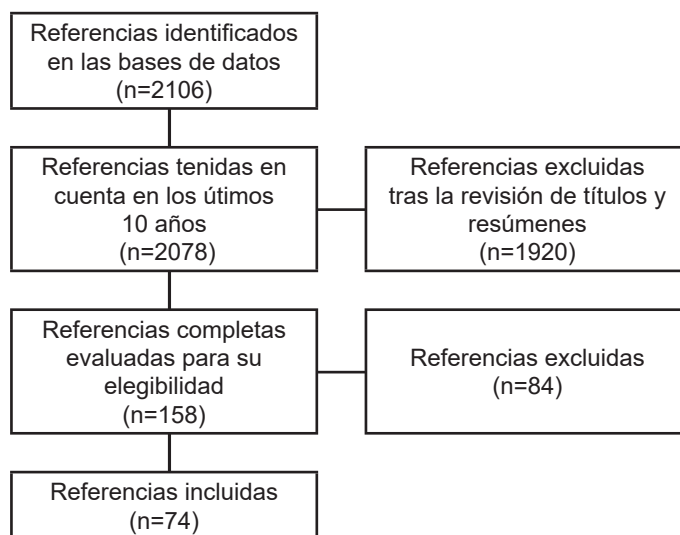


Figura 1. Identificación de estudios vía bases de datos y registros. Figura elaborada por los autores, basada en la Declaración PRISMA.⁸

piratorio, endocrino, neuropsiquiátrico y hematoinmunológico, donde se han descrito asociaciones reproducibles entre la disbiosis y diferentes entidades clínicas, como se ilustra de forma esquemática en la Figura 2. Dentro del organismo, las alteraciones del viroma se han asociado con múltiples posibles mecanismos de acción, incluyendo la modulación de la respuesta inmune innata y adaptativa, la alteración de la integridad de las barreras mucosas y la reorganización funcional del microbioma. Estos mecanismos, en general, se describen actuando de manera conjunta y, dependiendo del contexto, contribuyen directa o indirectamente a la fisiopatología de la enfermedad analizada.^{9,15,22}

Es importante destacar que esta revisión no aborda de manera exhaustiva todas las patologías potencialmente relacionadas con el viroma humano. En su lugar, el análisis se centra en aquellas condiciones para las cuales existe evidencia más consistente y reproducible, con el objetivo de ofrecer una síntesis crítica y conceptualmente sólida de los escenarios clínicos mejor caracterizados hasta el momento.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que comprende la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), es una afección crónica caracterizada por inflamación persistente del aparato gastrointestinal. En 2019 se estimaron aproximadamente 4,9 millones de casos a nivel mundial, siendo considerada una enfermedad de creciente prevalencia global.²⁶ La EII es una patología multifactorial en la que interactúan

Tabla 1. Distribución anatómica del viroma humano y principales familias virales identificadas.¹¹⁻²¹

Sitio del cuerpo humano	Partículas similar a virus (VLPs)	Virus eucariotas	Bacteriófagos
Tracto gastrointestinal	10 ⁹ por gramo de heces fecales	<i>Anelloviridae</i> <i>Caliciviridae</i> <i>Picornaviridae</i> <i>Herpesviridae</i> <i>Circoviridae</i> <i>Virgaviridae</i>	<i>Siphoviridae</i> <i>Podoviridae</i> <i>Myoviridae</i> <i>Microviridae</i> <i>Inoviridae</i>
Cavidad oral	10 ⁹ por mililitro de saliva	<i>Herpesviridae</i> <i>Redondoviridae</i> <i>Anelloviridae</i> <i>Papillomaviridae</i>	<i>Siphoviridae</i> <i>Podoviridae</i> <i>Myoviridae</i>
Tracto urinario	10 ⁷ por mililitro de orina	<i>Papillomaviridae</i> <i>Polyomaviridae</i> <i>Herpesviridae</i>	<i>Siphoviridae</i> <i>Podoviridae</i> <i>Myoviridae</i>
Sistema nervioso central	10 ⁴ por mililitro de líquido cefalorraquídeo	<i>Herpesviridae</i>	<i>Siphoviridae</i> <i>Podoviridae</i> <i>Myoviridae</i>
Órganos de los sentidos (Ojos)	No aplica	<i>Iridoviridae</i> <i>Herpesviridae</i> <i>Alphaflexiviridae</i>	<i>Siphoviridae</i> <i>Podoviridae</i> <i>Myoviridae</i>
Piel	No aplica	<i>Adenoviridae</i> <i>Circoviridae</i> <i>Herpesviridae</i> <i>Papillomaviridae</i> <i>Polyomaviridae</i>	<i>Siphoviridae</i> <i>Podoviridae</i> <i>Myoviridae</i>
Vía aérea (pulmones)	No aplica	<i>Picornaviridae</i> <i>Polyomaviridae</i> <i>Orthomyxoviridae</i> <i>Anelloviridae</i> <i>Adenoviridae</i> <i>Coronaviridae</i> <i>Herpesviridae</i>	<i>Myoviridae</i> <i>Podoviridae</i> <i>Siphoviridae</i> <i>Microviridae</i> <i>Inoviridae</i>
Sangre	No aplica	<i>Anelloviridae</i> <i>Herpesviridae</i> <i>Picornaviridae</i>	<i>Siphoviridae</i> <i>Podoviridae</i> <i>Myoviridae</i> <i>Microviridae</i> <i>Inoviridae</i>
Aparato genital femenino (Vagina)	No aplica	<i>Adenoviridae</i> <i>Herpesviridae</i> <i>Papillomaviridae</i> <i>Polyomaviridae</i> <i>Poxviridae</i> <i>Phycodnaviridae</i> <i>Mimiviridae</i> <i>Anelloviridae</i>	<i>Podoviridae</i> <i>Genomoviridae</i> <i>Siphoviridae</i> <i>Myoviridae</i> <i>Microviridae</i>
Aparato genital masculino (Semen)	No aplica	<i>Anelloviridae</i> <i>Papillomaviridae</i> <i>Herpesviridae</i> <i>Polyomaviridae</i>	Desconocido

Nota: Las estimaciones de la VLPs son aproximadas y derivan de los estudios metagenómicos; su variabilidad depende del método de muestreo, la plataforma de secuenciación y las características de la población estudiada.

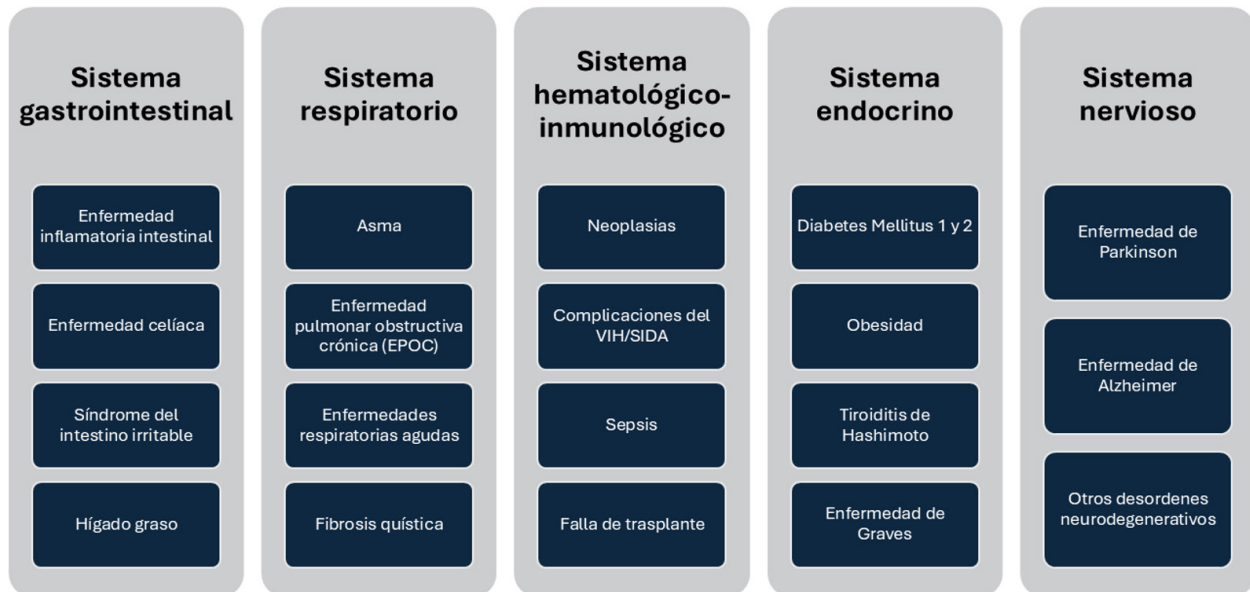


Figura 2. Panorama sistémico de las enfermedades asociadas a alteraciones del viroma humano. Representación esquemática de los principales sistemas orgánicos y las patologías clínicas en las que se han descrito asociaciones consistentes con la composición del viroma sin establecer relaciones causales directas. Figura elaborada por los autores, basada en la síntesis de la literatura revisada.^{10,23-25}

factores genéticos, inmunológicos, dietarios y de la microbiota. Más allá de la conocida disbiosis bacteriana presente en la EII, estudios recientes han demostrado que el viroma intestinal también presenta alteraciones, lo que sugiere un papel potencial en la historia natural de la enfermedad.²⁷ Si bien la disbiosis bacteriana ha sido ampliamente documentada en la EII, evidencia reciente indica que el viroma intestinal también presenta alteraciones significativas, lo que sugiere un posible papel en la fisiopatología y la historia natural de la enfermedad.²⁷ En este contexto, el paradigma clásico de disfunción huésped-microbiota ha evolucionado hacia un concepto más amplio de disrupción huésped-microbioma, incorporando al viroma como un componente funcional relevante.

Aunque los mecanismos mediante los cuales el viroma podría contribuir al desarrollo de la EII aún no están completamente descritos, los estudios experimentales y observacionales han postulado que los bacteriófagos o fagos intestinales podrían desempeñar un papel al regular las poblaciones bacterianas y al modular la actividad inmunológica a nivel local.^{26,27} Asimismo, ciertas interacciones entre los virus y el sistema inmune innato podrían favorecer respuestas inmunitarias aberrantes, promoviendo un estado proinflamatorio crónico mediante la activación persistente de células del sistema inmune.²⁸ En estudios metagenómicos realizados en múltiples cohortes de pacientes con EII se ha identificado un aumento en la abundancia de bacteriófagos pertenecientes al orden *Caudovirales* y a familias

como *Siphoviridae*, acompañado de una disminución de miembros de *Microviridae*, lo que sugiere un proceso de disbiosis viral en comparación con individuos sanos. De forma paralela, se han descrito cambios en virus eucariotas, específicamente un aumento significativo en las familias *Picornaviridae* y *Anelloviridae*.²⁷⁻²⁹ Estos patrones se resumen en la Tabla 2, que presenta las principales variaciones en las familias virales más frecuentemente reportadas en un espectro general y específico. En conjunto, la evidencia actual respalda que el viroma intestinal en pacientes con EC o CU presenta alteraciones distintivas en comparación con individuos sanos y posee potenciales implicaciones como modulador relevante del eje huésped-microbioma en la EII, debido a su papel en la homeostasis de la mucosa intestinal.²⁷

Asma, EPOC y otras enfermedades respiratorias

Las enfermedades del sistema respiratorio comprenden un grupo heterogéneo de patologías que afectan parcial o totalmente la vía aérea y el parénquima pulmonar, con manifestaciones agudas o crónicas, entre las que se incluyen el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las infecciones respiratorias agudas (IRA), las enfermedades intersticiales, entre otras.³⁰ En conjunto, estas entidades representan una carga significativa en morbilidad y mortalidad a nivel mundial, afectando a cientos de millones de personas.³¹ Durante décadas se consideró que los pulmones constituían un ambiente estéril; sin embargo, los avances en técnicas de biología

Tabla 2. Cambios en la composición del viroma intestinal asociados a enfermedad inflamatoria intestinal.²⁸

Enfermedad	Virus Eucariotas		Bacteriófagos	
	Nombre	Variación	Nombre	Variación
Enfermedad inflamatoria intestinal	<i>Picornaviridae</i>	Aumento	Caudovirales	Aumento
	<i>Enterovirus B</i>	Aumento	Fagos de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Aumento
	<i>Anelloviridae</i>	Aumento	Microviridae	Disminución
Enfermedad de Crohn	<i>Anelloviridae</i>	Aumento	Podoviridae	Disminución
	<i>Cycloviridae</i>	Aumento	Fagos que infectan a los Firmicutesa	Disminución
	<i>Herpeviridae</i>	Aumento	Fagos de bacterias patógenas ^b	Disminución
Colitis ulcerosa	<i>Orthohepadnaviridae</i>	Aumento	Fagos similares a crAss	Aumento
	<i>Virgaviridae</i>	Aumento	<i>Siphoviridae</i>	Aumento
	<i>Anelloviridae</i>	Aumento	<i>Podoviridae</i>	Aumento
	<i>Circoviridae</i>	Aumento	-	-
	<i>Picobirnaviridae</i>	Aumento	-	-

Nota: Resumen de alteraciones más significativas en la composición del viroma intestinal descritas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Se indican las familias de virus eucariotas y bacteriófagos más frecuentemente reportadas, así como su variación relativa en comparación con individuos sanos.

Abreviaturas: crAss, Crassvirales.

a Específicamente *Junavirus PL1*, *Tybeckvirus tv521B*, *Lughvirus lugh*

b Específicamente *Jedunavirus KpV89*, *Punavirus SJ46*, *Listeria phage B025*, *Samwavirus samW*, *Streptococcus phage EJ-1*

molecular permitieron demostrar la presencia de comunidades microbianas complejas a lo largo del aparato respiratorio.³²

En este contexto, el viroma del tracto respiratorio surge como un componente integral y dinámico de este ecosistema microbiano. Tanto virus eucariotas como bacteriófagos han sido detectados de manera consistente en muestras respiratorias, cuya composición y diversidad parece estar modulada por factores como la edad, el estado inmunológico y la exposición ambiental del huésped.^{32,33} Una representación esquemática de la composición del viroma respiratorio en condiciones de salud y de las principales alteraciones descritas en enfermedades respiratorias se presenta en la Figura 3.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica y heterogénea de las vías respiratorias, caracterizada por hiperreactividad bronquial y remodelación estructural.³⁰ Los estudios metagenómicos más relevantes se han realizado en población pediátrica. En particular, el estudio de Megremis y colaboradores describió un patrón de disbiosis viral caracterizado por un aumento relativo de virus eucariotas en comparación con individuos sanos, con predominio de las familias *Picornaviridae*, *Herpesviridae* y *Anelloviridae*, acompañado de una reducción global en la abundancia de bacteriófagos.^{15,34,35} Estos autores también plantearon que las alteraciones en el nicho viral comprometen los mecanismos reguladores ejercidos por los fagos sobre la microbiota bacteriana, contribuyendo indirectamente al estado inflamatorio crónico.^{15,34,35} Este patrón ha sido descrito

tanto en pacientes con asma estable como durante las exacerbaciones, y algunos estudios han reportado una correlación entre la severidad clínica y el grado de disbiosis del viroma respiratorio.¹⁵ Aunque de momento no es posible establecer una relación causal directa definitiva, estos hallazgos sugieren un posible papel modulador del viroma en el microambiente inflamatorio generado en el asma.³⁴ La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se caracteriza por una limitación persistente e irreversible del flujo aéreo, asociada a inflamación crónica de las vías respiratorias. Aunque la evidencia disponible sobre el viroma respiratorio en EPOC es limitada, estudios iniciales identificaron una amplia gama de virus respiratorios implicados en la enfermedad, principalmente durante las exacerbaciones, como el rinovirus, el virus de la influenza, adenovirus y el citomegalovirus (CMV), entre otros.³⁰ Investigaciones posteriores han demostrado alteraciones más profundas en la composición del viroma respiratorio. En el estudio de Van Rijn y colaboradores se observó que los pacientes con EPOC estable, en comparación con individuos sanos, presentan un aumento relativo de virus eucariotas de las familias *Herpesviridae* y *Anelloviridae*, con una disminución significativa de bacteriófagos.^{36,37}

Estos hallazgos sugieren una disrupción del viroma respiratorio con un posible impacto indirecto sobre las poblaciones bacterianas y la respuesta inmunitaria local. Además, estudios multicéntricos, como el de Jerónimo-Bouquet *et al*, han demostrado que las in-

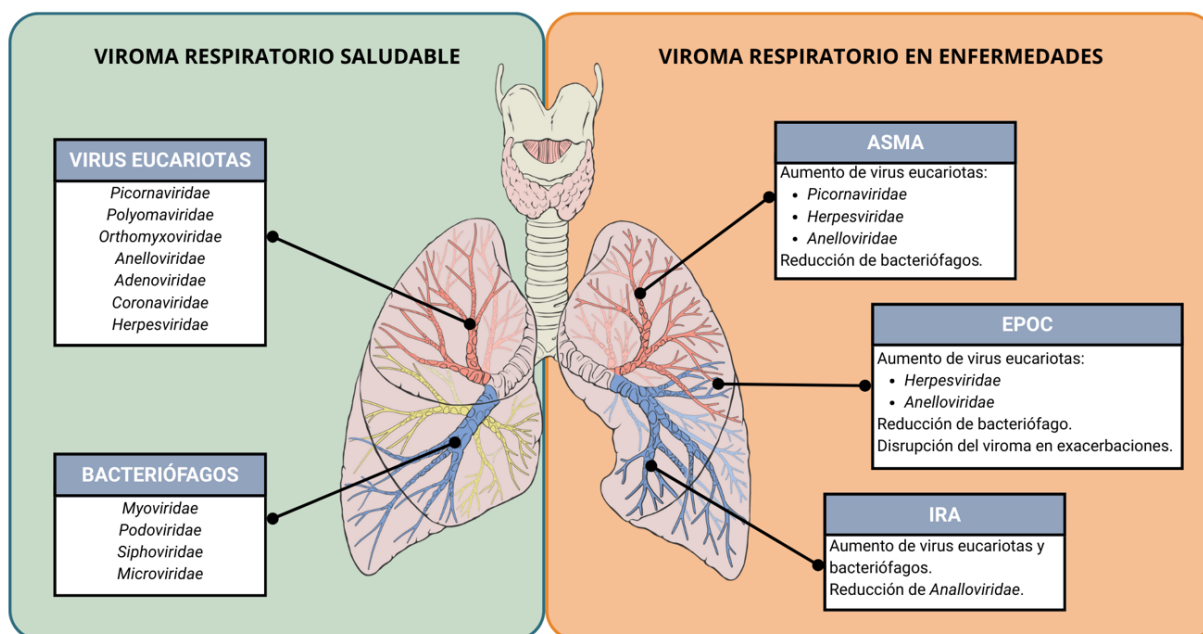


Figura 3. El viroma respiratorio humano en condiciones de salud y enfermedad. Representación gráfica de composición del viroma respiratorio saludable y de las principales enfermedades respiratorias, específicamente asma, EPOC, e IRA. Figura elaborada por los autores, adaptada de ilustraciones de Patrick J. Lynch, medical illustrator, bajo licencia *Creative Commons Attribution 2.5*. Basada en datos de la literatura.^{15,34}

fecciones virales se encuentran estrechamente relacionadas con los eventos de exacerbación aguda en pacientes con EPOC.³⁸ Estas modificaciones virales se han vinculado con la activación de la respuesta inflamatoria innata y adaptativa, que podría contribuir al aumento del riesgo de exacerbaciones junto con el desarrollo de complicaciones estructurales a largo plazo, como la remodelación pulmonar.³⁹ Más allá del asma y la EPOC, en otras enfermedades respiratorias, incluyendo las infecciones respiratorias agudas, se han descrito modificaciones transitorias del viroma respiratorio, caracterizadas por un aumento simultáneo de virus eucariotas y bacteriófagos, así como por cambios en la abundancia de familias virales específicas, como *Anelloviridae*.^{15,34} En particular, los *anellovirus* han generado interés por su aparente papel como moduladores en la respuesta inmune ante procesos infecciosos de la vía aérea, dado su potencial para activar los inflammasomas, complejos multiproteicos intracelulares del sistema inmunitario innato que permiten una respuesta adecuada. Estos hallazgos preliminares sugieren que la presencia de estos virus podría influir en el desarrollo de enfermedades respiratorias crónicas.^{40,41}

Neoplasias

Las neoplasias representan un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la proliferación descontrolada de células en un tejido, como consecuencia de alteraciones gené-

ticas y epigenéticas que comprometen los mecanismos reguladores del ciclo celular, la apoptosis y la estabilidad genómica. Aunque la carcinogénesis es un proceso multifactorial complejo, en las últimas décadas ha emergido evidencia sólida que posiciona a los microorganismos, en particular a los virus, como actores relevantes en el desarrollo tumoral. En este contexto, el viroma humano ha adquirido un interés creciente, tanto por la presencia de virus con capacidad oncogénica directa como por su capacidad de modular el microambiente tumoral y la respuesta inmune antitumoral.⁴² En la actualidad se ha caracterizado un conjunto de virus eucariotas implicados en la carcinogénesis humana. Se estima que alrededor del 15% de los cánceres a nivel mundial están directamente relacionados con infecciones virales.⁴³ Estos agentes contribuyen al desarrollo tumoral mediante mecanismos bien descritos, como la activación de oncogenes o la inactivación de genes supresores de tumores, la inducción de inestabilidad genómica y la interferencia con los procesos normales de la vida celular, fundamentales para la progresión tumoral.⁴⁴

Las principales asociaciones entre virus oncogénicos y tipos específicos de neoplasias humanas se resumen en la Tabla 3. Estos virus, en general, comparten mecanismos similares, incluyendo la expresión sostenida de oncoproteínas virales y la inducción de inestabilidad genómica.^{42,44} Por ejemplo, el VPH de alto riesgo expresa las oncoproteínas E6 y E7, responsables de la degrada-

Tabla 3. Virus asociados a tumores humanos.^{43,44}

Familia	Virus	Cáncer(es) asociado	Oncogenes/Factores de virulencia
<i>Hepadnaviridae</i>	VHB	Carcinoma hepatocelular	HBx
<i>Flaviviridae</i>	VHC	Carcinoma hepatocelular	-
<i>Herpesviridae</i>	VEB	Carcinoma gástrico Linfoma de Burkitt Linfoma B difuso de células grandes Linfoma Hodgkin Linfoma de células T/NK Carcinoma nasofaríngeo Trastorno linfoproliferativo postrasplante	EBNA-1 EBER LMP-1,2,3
<i>Herpesviridae</i>	VHH-8	Sarcoma de Kaposi Linfoma de efusión primaria Enfermedad de Castleman multicéntrico	LANA Ciclina viral vFLIP
<i>Papillomaviridae</i>	VPH	Cáncer de cérvix Cáncer de ano Cáncer de pene Cáncer de cabeza y cuello	E6 E7
<i>Retroviridae</i>	HTLV-1	Leucemia de célula T adulto	Tax HBZ
<i>Polyomaviridae</i>	MCPyV	Carcinoma de células de Merkel	sT LT

Abreviaturas: VHB, Virus de la hepatitis B; VHC, Virus de la hepatitis C; VEB, Virus de Epstein-Barr; VHH-8, Virus del herpes humano tipo 8; VPH, Virus del papiloma humano; VIH, Virus de la inmunodeficiencia humana; HTLV-1, Virus linfotrópico de células T humano tipo 1; MCPyV, Polioma virus de las células de Merkel; HBx, Proteína X del virus de la hepatitis B; EBNA-1, Antígeno Nuclear 1 del Virus de Epstein-Barr; EBER, ARN pequeños codificados por el virus de Epstein-Bar; LMP, Proteína de Membrana Latente 1; LANA, Antígeno Nuclear Asociado a la Latencia; vFLIP, proteína inhibidora viral de FLICE; HBX, Proteína de cremallera básica; sT, Antígeno T pequeño; LT, Antígeno T grande.

ción de p53 y la inactivación de pRb, favoreciendo la progresión a cáncer cervical y otros carcinomas escamosos.⁴⁵

De manera similar, el EBV se asocia con linfomas y carcinomas nasofaríngeos mediante la modulación de vías de señalización proliferativa y la evasión inmune por medio de oncoproteínas como LMP1 y EBNA, entre otras.⁴⁴ En estos escenarios, el viroma actúa como un factor etiológico directo, integrándose al genoma del huésped o estableciendo infecciones latentes que perpetúan las señales oncogénicas. Más allá de estos virus con capacidad oncogénica, los estudios metagenómicos han demostrado que, durante la carcinogénesis, se presentan alteraciones en la diversidad viral, caracterizadas por un aumento en la abundancia de virus eucariotas y una disminución de las poblaciones de fagos. Esto se asocia con la producción de citocinas proinflamatorias, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, y factores de crecimiento que promueven la proliferación celular y el daño al ADN.^{42,46} Paralelamente, la reducción de bacteriófagos observada en diversos microambientes tumorales podría alterar el control natural de

las poblaciones bacterianas, favoreciendo una disbiosis bacteriana secundaria. Este fenómeno se ha descrito principalmente en neoplasias intestinales, donde la evidencia es más sólida; sin embargo, podría extenderse a otros órganos.⁴⁶⁻⁴⁸ En conjunto, la evidencia actual sugiere que el viroma, como parte del microbioma intratumoral, puede regular el microambiente inmunitario y mediar en el desarrollo tumoral, promoviendo la respuesta inflamatoria o suprimiendo los efectos antitumorales. La influencia de la microbiota intratumoral en la inmunidad antitumoral depende de su composición y de la interacción entre el microbioma y el cáncer. Estas modificaciones podrían tener repercusiones clínicas en el pronóstico y la efectividad terapéutica según cada tipo de tumor.^{46,49}

VIH/SIDA

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) afecta directamente a las células T CD4+, lo que conduce al desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y, subsecuentemente, aumenta el riesgo de

presentar infecciones oportunistas o cáncer asociado al SIDA. Más allá del daño directo al sistema inmune, el VIH induce una alteración persistente del microbioma, incluyendo modificaciones sustanciales en la composición y diversidad del viroma humano en diferentes sitios anatómicos, con principal evidencia en el intestino.^{11,50} Diversos estudios metagenómicos han documentado que las alteraciones del viroma durante la infección por VIH parecen estar estrechamente asociadas con respuestas inmunes deterioradas, inflamación crónica y el desarrollo de comorbilidades. En estos pacientes se presenta una expansión significativa de las familias virales *Anelloviridae*, *Adenoviridae* e *Inoviridae*, tanto en el tracto gastrointestinal como en la sangre, lo que se ha asociado con recuentos bajos de células T CD4⁺ y estados avanzados de inmunodeficiencia.^{50,51}

De manera específica, la familia *Anelloviridae* ha sido propuesta como un potencial biomarcador de la reconstitución inmunitaria, dado que su abundancia se correlaciona inversamente con el recuento de linfocitos CD4⁺ y con la eficacia de la terapia anti-retroviral. No obstante, aunque esta asociación se ha descrito en diferentes cohortes, la evidencia, por el momento, sigue siendo insuficiente para establecer su utilidad clínica de manera concluyente.⁵¹⁻⁵³ Además de las familias virales previamente mencionadas, se han reportado alteraciones en *Parvoviridae* y *Circoviridae*, las cuales podrían contribuir al mantenimiento de un estado inflamatorio crónico mediante la estimulación de la liberación sostenida de citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-6, IL-15, IL-4 y TNF- α . Adicionalmente, se describe un aumento intestinal de *Anelloviridae* y *Adenoviridae*, junto con una disminución de bacteriófagos, lo que contribuye significativamente a la translocación microbiana intestinal observada en estos pacientes. En este contexto, estos hallazgos sugieren que el viroma, además de estar implicado a nivel intestinal en la disbiosis, también podría constituirse como un biomarcador indirecto del estado inmunológico del huésped y de su riesgo de desarrollar comorbilidades asociadas.⁵¹

Diabetes

La diabetes mellitus constituye un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos caracterizados por hiperglucemia crónica, en los cuales los mecanismos fisiopatológicos difieren entre la diabetes tipo 1 (DM1) y la diabetes tipo 2 (DM2). En ambos contextos, la evidencia emergente sugiere que las alteraciones del viroma humano podrían desempeñar un papel en la enfermedad.¹¹

La DM1 es una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción progresiva de las células β pancreáticas mediada por mecanismos inmunológicos. Múltiples estudios han señalado asociaciones entre la DM1 e infecciones virales pertenecientes a la familia *Picornaviridae*, particularmente del género *Enterovirus*. Dentro de este grupo, los virus Cocksackie B han mostrado ser un posible desencadenante del proceso autoinmune dirigido hacia los

islotos pancreáticos, principalmente en individuos genéticamente susceptibles, mediante mecanismos como el mimetismo molecular, el tropismo por las células β pancreáticas y la activación de vías proinflamatorias.⁵⁴⁻⁵⁶

Por otro lado, la DM2 es, en esencia, una enfermedad caracterizada por resistencia a la insulina y disfunción metabólica sistémica, cuya evidencia disponible se ha centrado en el papel modulador del viroma intestinal dentro del eje intestino-cerebro-microbiota. En estos estudios se han documentado alteraciones significativas en la composición del viroma intestinal en individuos con DM2, incluyendo cambios en más de 80 especies virales en comparación con sujetos sanos, así como una disminución de algunos bacteriófagos.

En particular, se ha descrito la disminución de fagos asociados a *Flavobacterium*, *Cellulophaga*, *Enterobacteriaceae*, entre otros, lo que implica una alteración en la regulación de bacterias intestinales. Las alteraciones del viroma en la DM2 también parecen adquirir relevancia en sus complicaciones. En el caso de los pacientes con nefropatía diabética, se ha descrito una disminución adicional de diversas especies virales, incluyendo fagos asociados a *Bacteroides*, así como virus de *Anoxybacillus* y *Brevibacillus*, junto con un enriquecimiento selectivo de fagos de *Shigella* y *Xylella*.^{57,58} Estos patrones sugieren que la disbiosis viral podría reflejar o contribuir a estados de inflamación crónica y daño tisular asociados a las complicaciones microvasculares de la enfermedad. Adicionalmente, en los últimos años ha llamado la atención la posible alteración del microbioma en la cavidad oral en pacientes con DM2, donde se observa una interrupción del equilibrio entre los microorganismos locales. En el caso del viroma, los hallazgos, por el momento, señalan una reducción de bacteriófagos, particularmente de las familias *Podoviridae* y *Microviridae*, que de manera indirecta podrían estar asociadas con la enfermedad periodontal, frecuentemente observada en estos pacientes.⁵⁹

Enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, se caracterizan por ser afecciones del sistema nervioso central (SNC), en las cuales las neuronas pierden progresivamente su funcionalidad. En los últimos años, ha surgido evidencia que destaca el eje intestino-cerebro-microbiota como un componente relevante en la fisiopatología de este tipo de enfermedades, ampliando el enfoque tradicional, centrado únicamente en alteraciones intrínsecas del SNC.⁶⁰ En la enfermedad de Parkinson, los estudios metagenómicos han sugerido una disbiosis viral intestinal asociada a la aparición y progresión de la enfermedad, caracterizada por un aumento de las familias *Siphoviridae*, *Myoviridae*, *p-crAss-like*, *Podoviridae*, *Salsamaviridae*, *Circoviridae* y *Herelleviridae*, junto con una presencia selectivamente reducida de *Quimbyviridae*.⁶¹ Adicionalmente,

estudios recientes han detectado la presencia del pegivirus humano (HPgV) en muestras del SNC en pacientes con Parkinson, lo que ha llevado a proponer a este virus como un posible factor modulador de la enfermedad en individuos genéticamente susceptibles. Se ha sugerido que el HPgV podría generar una supresión de la señalización de IL-4 tanto a nivel central como en la sangre; esta citocina desempeña un papel fundamental en la activación microglial hacia fenotipos antiinflamatorios y neuroprotectores. La alteración sostenida de estos mecanismos podría contribuir a un entorno neuroinflamatorio crónico que favorezca la progresión de la enfermedad.⁶²

Por otra parte, en la enfermedad de Alzheimer, múltiples estudios han reportado la presencia de virus como el herpes simple tipo 1 (HSV-1), Epstein-Barr y HHV-6 en estos pacientes. Se ha planteado que la reactivación de infecciones virales latentes propias de la familia Herpesviridae podría inducir respuestas inflamatorias crónicas, estrés oxidativo, disfunción sináptica, además de promover la acumulación de β -amiloides, que se propone actúa como un péptido antimicrobiano frente a infecciones.^{63,64}

Otros virus, como el citomegalovirus (HCMV) y, más recientemente, el SARS-CoV-2, han sido implicados como amplificadores de la neuroinflamación y la disfunción neuronal. La evidencia disponible sugiere que la exposición acumulativa a múltiples infecciones virales a lo largo de la vida podría asociarse con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas, reforzando la hipótesis de que el viroma humano actúa como un modulador del envejecimiento cerebral y de la vulnerabilidad neuronal.^{63,65,66}

Panorama actual, limitaciones y perspectivas futuras

La evidencia sintetizada en esta revisión posiciona al viroma humano como un componente integral y funcional del microbioma, con una influencia que trasciende su papel tradicional como fuente de patógenos. Los virus no actúan exclusivamente como agentes infecciosos, sino que emergen como moduladores activos de la ecología microbiana y, a su vez, de la respuesta inmune, ejerciendo su función según el nicho anatómico, el estado inmunológico y factores ambientales específicos del individuo.

Un patrón recurrente a través de las distintas entidades patológicas analizadas es la asociación entre alteraciones del viroma y estados persistentes de inflamación crónica, asociados a una disrupción de la homeostasis. Este fenómeno se manifiesta mediante diversos mecanismos que incluyen la expansión de virus eucariotas, la depleción de comunidades de bacteriófagos o la disrupción de su equilibrio funcional. Estos cambios sugieren que la disbiosis viral no constituye un evento aislado, sino un proceso dinámico que interactúa con la homeostasis inmunológica y microbiana. Asimismo, en entidades patológicas en las que la participación del

viroma se encuentra en etapas tempranas de investigación, se han identificado asociaciones emergentes de relevancia clínica. Tal es el caso de la obesidad, donde el microbioma intestinal desempeña un papel central en la homeostasis metabólica; la enfermedad cardiovascular, en la que los estudios avanzan en la identificación de virus implicados en la fisiopatología y en el desarrollo de complicaciones a largo plazo; y diversas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, entre otras, en las cuales los virus eucariotas podrían actuar como desencadenantes tempranos de la respuesta autoinmune.

De manera similar, en pacientes con sepsis, particularmente los bacteriófagos parecen ejercer una influencia significativa sobre el desenlace clínico; evidencias recientes también sugieren su posible implicación en trastornos psiquiátricos, ampliando aún más el espectro de enfermedades en las que el viroma podría desempeñar un papel patogénico relevante.⁶⁷⁻⁷⁴ No obstante, la interpretación de estos hallazgos debe realizarse con cautela debido a las limitaciones de los estudios. La predominancia de estudios observacionales y de diseño transversal limita la inferencia causal, restringiendo gran parte de las conclusiones a asociaciones. A ello se suman desafíos metodológicos relevantes, incluyendo la heterogeneidad en los métodos y tecnologías de secuenciación, la falta de estandarización en los análisis bioinformáticos y la subrepresentación de diferentes poblaciones, factores que dificultan la comparación entre estudios y la generalización de los resultados.^{7,75,76}

A pesar de estas limitaciones, el viroma humano representa una frontera de alto impacto para la medicina de precisión y traslacional. Su caracterización sistemática en distintos contextos clínicos y poblacionales podría abrir oportunidades para el desarrollo de biomarcadores útiles en el diagnóstico y seguimiento de algunas patologías, así como para intervenciones terapéuticas innovadoras; entre estas, recientemente se encuentran las terapias basadas en bacteriófagos. A medida que se esclarezcan los mecanismos mediante los cuales el viroma interactúa con el sistema inmune y el microbioma, será posible avanzar hacia estrategias en salud más precisas, redefiniendo el abordaje de múltiples enfermedades desde una perspectiva integradora.

CONCLUSIONES

El viroma humano se reconoce como un componente integral y funcional del microbioma, con un papel directo y/o indirecto en la fisiopatología de un amplio espectro de enfermedades humanas. La evidencia disponible respalda su implicación en trastornos gastrointestinales, respiratorios, endocrinos, infecciosos, inmunológicos y neurodegenerativos, entre otros; sin embargo, la relación entre alteraciones del viroma y enfermedad permanece predominantemente de carácter asociativo. Los avances continuos en las tecnologías de secuenciación y en los enfoques metagenómicos de alta resolución ofrecen una oportunidad para superar muchas

de las limitaciones actuales, permitiendo una caracterización más precisa, reproducible y funcional del viroma en diferentes sitios anatómicos. La integración de estos desarrollos con estudios longitudinales, modelos experimentales y marcos analíticos estandarizados será fundamental para dilucidar con mayor precisión los mecanismos que vinculan al viroma con la enfermedad. En conjunto, la consolidación del viroma como objeto de estudio no solo amplía nuestra comprensión de la biología del microbioma, sino que también posiciona a este componente como un eje emergente de la investigación biomédica y la medicina traslacional, con potencial para informar nuevas estrategias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas en el contexto de la medicina de precisión.

DECLARACIÓN USO DE IA

Durante la preparación de este trabajo, los autores utilizaron *ChatGPT Pro* exclusivamente para la revisión lingüística. Después de utilizar esta herramienta, revisaron y editaron el contenido según fue necesario y asumen plena responsabilidad por el contenido del artículo publicado.

REFERENCIAS

1. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*. 2015; 3(1):31. DOI: 10.1186/s40168-015-0094-5
2. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès M-CC, Charles T, *et al*. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020; 8(1):103. DOI: 10.1186/s40168-020-00875-0
3. Van Regenmortel MHV. Logical puzzles and scientific controversies: the nature of species, viruses and living organisms. *Syst Appl Microbiol*. 2010; 33(1):1-6. DOI: 10.1016/j.syapm.2009.11.001
4. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*. 2018; 24(4):392-400. DOI: 10.1038/nm.4517
5. Bai G-H, Lin S-C, Hsu Y-H, Chen S-Y. The human virome: Viral metagenomics, relations with human diseases, and therapeutic applications. *Viruses*. 2022; 14(2):278. DOI: 10.3390/v14020278
6. Haynes M, Rohwer F. The Human Virome. En: *Metagenomics of the Human Body*. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 63-77.
7. Jonas O, Seifman R. Do we need a Global Virome Project? *Lancet Glob Health*. 2019; 7(10):e1314-6. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30335-3
8. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135(11):507-11. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.01.015
9. Cadwell K. The virome in host health and disease. *Immunity*. 2015; 42(5):805-13. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.05.003
10. Bhagchandani T, Nikita, Verma A, Tandon R. Exploring the human virome: Composition, dynamics, and implications for health and disease. *Curr Microbiol*. 2023; 81(1):16. DOI: 10.1007/s00284-023-03537-0
11. Liang G, Bushman FD. The human virome: assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19(8):514-27. DOI: 10.1038/s41579-021-00536-5
12. Zárate S, Taboada B, Yocupicio-Monroy M, Arias CF. Human virome. *Arch Med Res*. 2017; 48(8):701-16. DOI: 10.1016/j.arcmed.2018.01.005
13. Popgeorgiev N, Temmam S, Raoult D, Desnues C. Describing the silent human virome with an emphasis on giant viruses. *Intervirology*. 2013; 56(6):395-412. DOI: 10.1159/000354561
14. Shivaji S. Virome of the healthy human eye. En: *Human Ocular Microbiome*. Singapore: Springer Nature Singapore; 2022. p. 225-39.
15. Purcell M, Ackland J, Staples KJ, Freeman A, Wilkinson TMA. The respiratory tract virome: unravelling the role of viral dark matter in respiratory health and disease. *Eur Respir Rev*. 2025; 34(177):240284. DOI: 10.1183/16000617.0284-2024
16. Kandathil AJ, Thomas DL. The Blood Virome: A new frontier in biomedical science. *Biomed Pharmacother*. 2024; 175(116608):116608. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116608
17. Happel A-U, Varsani A, Balle C, Passmore J-A, Jaspan H. The vaginal virome-balancing female genital tract bacteriome, mucosal immunity, and sexual and reproductive health outcomes? *Viruses*. 2020; 12(8):832. DOI: 10.3390/v12080832
18. Madere FS, Sohn M, Winbush AK, Barr B, Grier A, Palumbo C, *et al*. Transkingdom analysis of the female reproductive tract reveals bacteriophages form communities. *Viruses*. 2022; 14(2):430. DOI: 10.3390/v14020430
19. Madere FS, Monaco CL. The female reproductive tract virome: understanding the dynamic role of viruses in gynecological health and disease. *Curr Opin Virol*. 2022; 52:15-23. DOI: 10.1016/j.coviro.2021.10.010
20. Gunderson S, Eskew AM, Stoutenburg D, Riley JK, Stout MJ, Schrimpf J, *et al*. Association of the human semen DNA virome with successful in vitro fertilization. *F S Sci*. 2022; 3(1):2-9. DOI: 10.1016/j.xfss.2021.10.005
21. Rascovan N, Duraisamy R, Desnues C. Metagenomics and the human virome in asymptomatic individuals. *Annu Rev Microbiol*. 2016; 70(1):125-41. DOI: 10.1146/annurev-micro-102215-095431
22. Clinton NA, Hameed SA, Agyei EK, Jacob JC, Oyebanji VO, Jabea CE. Crosstalk between the intestinal virome and other components of the Microbiota, and its effect on intestinal mucosal response and diseases. *J Immunol Res*. 2022; 2022:7883945. DOI: 10.1155/2022/7883945
23. Gholamzad A, Khakpour N, Hashemi SMA, Goudarzi Y, Ahmadi P, Gholamzad M, *et al*. Exploring the virome: An integral part of human health and disease. *Pathol Res Pract*. 2024; 260(155466):155466. DOI: 10.1016/j.prp.2024.155466
24. Cao Z, Sugimura N, Burgermeister E, Ebert MP, Zuo T, Lan P.

- The gut virome: A new microbiome component in health and disease. *EBioMedicine*. 2022; 81(104113):104113. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104113
25. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021; 28(28):36967-83. DOI: 10.1007/s11356-021-14593-z
 26. Rahaman MM, Wangchuk P, Sarker S. A systematic review on the role of gut microbiome in inflammatory bowel disease: Spotlight on virome and plant metabolites. *Microb Pathog*. 2025; 205(107608):107608. DOI: 10.1016/j.micpath.2025.107608
 27. Tun HM, Peng Y, Massimino L, Sin ZY, Parigi TL, Facoetti A, *et al*. Gut virome in inflammatory bowel disease and beyond. *Gut*. 2024; 73(2):350-60. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330001
 28. Wu Y, Cheng R, Lin H, Li L, Jia Y, Philips A, *et al*. Gut virome and its implications in the pathogenesis and therapeutics of inflammatory bowel disease. *BMC Med*. 2025; 23(1):183. DOI: 10.1186/s12916-025-04016-y
 29. Tian X, Li S, Wang C, Zhang Y, Feng X, Yan Q, *et al*. Gut virome-wide association analysis identifies cross-population viral signatures for inflammatory bowel disease. *Microbiome*. 2024; 12(1):130. DOI: 10.1186/s40168-024-01832-x
 30. Wang Z, Song L, Li D, Jin Y. From commensalism to pathogenesis: the hidden role of the respiratory virome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025; 15(1693796):1693796. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1693796
 31. The global impact of respiratory disease [Internet]. *Firsnet.org*. [citado el 1 de enero de 2026]. Disponible en: http://firsnet.org/images/publications/FIRS_Master_09202021.pdf
 32. Whiteside SA, McGinniss JE, Collman RG. The lung microbiome: progress and promise. *J Clin Invest*. 2021; 131(15). DOI: 10.1172/JCI150473
 33. Li R, Li J, Zhou X. Lung microbiome: new insights into the pathogenesis of respiratory diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2024; 9(1):19. DOI: 10.1038/s41392-023-01722-y
 34. Yao X, Zou X, Cao B. The human respiratory virome in health and disease: Interactions, dysbiosis, and methodological challenges. *Adv Genet (Hoboken)*. 2025; 6(4):e00022. DOI: 10.1002/ggn2.202500022
 35. Megremis S, Constantinides B, Xepapadaki P, Yap CF, Sotiropoulos AG, Bachert C, *et al*. Respiratory eukaryotic virome expansion and bacteriophage deficiency characterize childhood asthma. *Sci Rep*. 2023; 13(1):8319. DOI: 10.1038/s41598-023-34730-7
 36. van Rijn AL, van Boheemen S, Sidorov I, Carbo EC, Pappas N, Mei H, *et al*. The respiratory virome and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2019; 14(10):e0223952. DOI: 10.1371/journal.pone.0223952
 37. Cook RA, Ponsero AJ, Telatin A, Yang Y, Liang Z, Wang F, *et al*. Bacteriophage diversity declines with COPD severity in the respiratory microbiome. *Cell Rep*. 2025; 44(10):116413. DOI: 10.1016/j.celrep.2025.116413
 38. Bouquet J, Tabor DE, Silver JS, Nair V, Tovchigrechko A, Griffin MP, *et al*. Microbial burden and viral exacerbations in a longitudinal multicenter COPD cohort. *Respir Res*. 2020; 21(1):77. DOI: 10.1186/s12931-020-01340-0
 39. D'Anna SE, Maniscalco M, Cappello F, Carone M, Motta A, Balbi B, *et al*. Bacterial and viral infections and related inflammatory responses in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med*. 2021; 53(1):135-50. DOI: 10.1080/07853890.2020.1831050
 40. Dodi G, Attanasi M, Di Filippo P, Di Pillo S, Chiarelli F. Virome in the lungs: The role of anelloviruses in childhood respiratory diseases. *Microorganisms*. 2021; 9(7):1357. DOI: 10.3390/microorganisms9071357
 41. Freer G, Maggi F, Pifferi M, Di Cicco ME, Peroni DG, Pistello M. The virome and its major component, Anellovirus, a convoluted system molding human immune defenses and possibly affecting the development of asthma and respiratory diseases in childhood. *Front Microbiol*. 2018; 9:686. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00686
 42. Tamayo-Trujillo R, Guevara-Ramírez P, Cadena-Ullauri S, Paz-Cruz E, Ruiz-Pozo VA, Zambrano AK. Human virome: Implications in cancer. *Heliyon*. 2023; 9(3):e14086. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e14086
 43. Damian D. The role of viruses in cellular transformation and cancer. *Cancer Rep*. 2025; 8(2):e70150. DOI: 10.1002/cnr2.70150
 44. Xiao Q, Liu Y, Li T, Wang C, He S, Zhai L, *et al*. Viral oncogenesis in cancer: from mechanisms to therapeutics. *Signal Transduct Target Ther [Internet]*. 2025; 10(1):151. DOI: 10.1038/s41392-025-02197-9
 45. Zhang Y, Qiu K, Ren J, Zhao Y, Cheng P. Roles of human papillomavirus in cancers: oncogenic mechanisms and clinical use. *Signal Transduct Target Ther*. 2025; 10(1):44. DOI: 10.1038/s41392-024-02083-w
 46. Broecker F, Moelling K. The roles of the virome in cancer. *Microorganisms*. 2021; 9(12):2538. DOI: 10.3390/microorganisms9122538
 47. Wang Z, Guo K, Liu Y, Huang C, Wu M. Dynamic impact of virome on colitis and colorectal cancer: Immunity, inflammation, prevention and treatment. *Semin Cancer Biol*. 2022; 86(Pt 2):943-54. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.10.004
 48. Zuo W, Michail S, Sun F. Metagenomic analyses of multiple gut datasets revealed the association of phage signatures in colorectal cancer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12:918010. DOI: 10.3389/fcimb.2022.918010
 49. Yang L, Li A, Wang Y, Zhang Y. Intratumoral microbiota: roles in cancer initiation, development and therapeutic efficacy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023; 8(1):35. DOI: 10.1038/s41392-022-01304-4
 50. Monaco CL, Gootenberg DB, Zhao G, Handley SA, Ghebremichael MS, Lim ES, *et al*. Altered virome and bacterial microbiome in human immunodeficiency virus-associated acquired immunodeficiency syndrome. *Cell Host Microbe*. 2016; 19(3):311-22. DOI: 10.1016/j.chom.2016.02.011
 51. Cesanelli F, Scarvaglieri I, De Francesco MA, Alberti M, Salvi M, Tiecco G, *et al*. The human virome in health and its remodeling during HIV infection and antiretroviral therapy: A narrative review. *Microorganisms*. 2025; 14(1):50. DOI: 10.3390/

- microorganisms14010050
52. Mwesigwa S, Williams L, Retshabile G, Katagirya E, Mboowa G, Mlotshwa B, *et al.* Unmapped exome reads implicate a role for Anelloviridae in childhood HIV-1 long-term non-progression. *NPJ Genom Med.* 2021; 6(1):24. DOI: 10.1038/s41525-021-00185-w
 53. Li L, Deng X, Da Costa AC, Bruhn R, Deeks SG, Delwart E. Virome analysis of antiretroviral-treated HIV patients shows no correlation between T-cell activation and anelloviruses levels. *J Clin Virol.* 2015; 72:106-13. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.09.004
 54. Isaacs SR, Foskett DB, Maxwell AJ, Ward EJ, Faulkner CL, Luo JYX, *et al.* Viruses and type 1 diabetes: From enteroviruses to the virome. *Microorganisms.* 2021; 9(7):1519. DOI: 10.3390/microorganisms9071519
 55. Faulkner CL, Luo YX, Isaacs S, Rawlinson WD, Craig ME, Kim KW. The virome in early life and childhood and development of islet autoimmunity and type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rev Med Virol.* 2021 ;31(5):1-14. DOI: 10.1002/rmv.2209
 56. Park A, Zhao G. Mining the virome for insights into type 1 diabetes. *DNA Cell Biol.* 2018; 37(5):422-5. DOI: 10.1089/dna.2018.4185
 57. Kriti M, Ojha R, Singh S, Sarma DK, Verma V, Yadav AK, *et al.* Implication of gut mycobiome and virome in type-2 diabetes mellitus: Uncovering the hidden players. *Phenomics.* 2025; 5(1):51-64. DOI: 10.1007/s43657-024-00199-1
 58. Fan G, Cao F, Kuang T, Yi H, Zhao C, Wang L, *et al.* Alterations in the gut virome are associated with type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Gut Microbes.* 2023; 15(1):2226925. DOI: 10.1080/19490976.2023.2226925
 59. Zhang Y, Zhang Y, Xing G, Mei T, Wang M, Huang C, *et al.* Characterization of the oral virome in patients with diabetes mellitus. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025; 15(1607798):1607798. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1607798
 60. Liu R-Y, Yin K-F, He S-Y, Su W-M, Duan Q-Q, Wen X-J, *et al.* Viral infections and the risk of neurodegenerative diseases: a comprehensive meta-analysis and systematic review. *Transl Psychiatry.* 2025; 15(1):388. DOI: 10.1038/s41398-025-03639-2
 61. Zhang K, Paul KC, Jacobs JP, Chou H-CL, Duarte Folle A, Del Rosario I, *et al.* Parkinson's disease and the gut microbiome in rural California. *J Parkinsons Dis.* 2022; 12(8):2441-52. DOI: 10.3233/JPD-223500
 62. Hanson BA, Dang X, Jamshidi P, Steffens A, Copenhaver K, Orban ZS, *et al.* Human pegivirus alters brain and blood immune and transcriptomic profiles of patients with Parkinson's disease. *JCI Insight.* 2025; 10(13). DOI: 10.1172/jci.insight.189988
 63. Carbone I, Lazzarotto T, Ianni M, Porcellini E, Forti P, Masliah E, *et al.* Herpes virus in Alzheimer's disease: relation to progression of the disease. *Neurobiol Aging.* 2014; 35(1):122-9. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.024
 64. Bortolotti D, Gentili V, Rotola A, Caselli E, Rizzo R. HHV-6A infection induces amyloid-beta expression and activation of microglial cells. *Alzheimers Res Ther.* 2019; 11(1):104. DOI: 10.1186/s13195-019-0552-6
 65. Chen Y, Yang W, Chen F, Cui L. COVID-19 and cognitive impairment: neuroinvasive and blood-brain barrier dysfunction. *J Neuroinflammation.* 2022; 19(1):222. DOI: 10.1186/s12974-022-02579-8
 66. Warren-Gash C, Forbes HJ, Williamson E, Breuer J, Hayward AC, Mavrodaris A, *et al.* Human herpesvirus infections and dementia or mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2019; 9(1):4743. DOI: 10.1038/s41598-019-41218-w
 67. Yang K, Niu J, Zuo T, Sun Y, Xu Z, Tang W, *et al.* Alterations in the gut virome in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 2021; 161(4):1257-1269.e13. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.056
 68. Wei X, Zhang X, Cui M, Huang L, Gao D, Hua S. An exploration of the relationship between gut virome and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Rev Cardiovasc Med.* 2025; 26(6):36386. DOI: 10.31083/RCM36386
 69. Griffiths CD, Shah M, Shao W, Borgman CA, Janes KA. Three modes of viral adaption by the heart. *Sci Adv.* 2024; 10(46):eadp6303. DOI: 10.1126/sciadv.adp6303
 70. Dagar S, Singh J, Saini A, Kumar Y, Chhabra S, Minz RW, *et al.* Gut bacteriome, mycobiome and virome alterations in rheumatoid arthritis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13:1044673. DOI: 10.3389/fendo.2022.1044673
 71. Wu Y, Zhang Z, Wang X, Liu X, Qiu Y, Ge X, *et al.* Virome analysis provides new insights into the pathogenesis mechanism and treatment of SLE disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024; 14(1484529):1484529. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1484529
 72. Sasa N, Kojima S, Koide R, Hasegawa T, Namkoong H, Hirota T, *et al.* Blood DNA virome associates with autoimmune diseases and COVID-19. *Nat Genet.* 2025; 57(1):65-79. DOI: 10.1038/s41588-024-02022-z
 73. Mao Q, Liu Y, Zhang J, Li W, Zhang W, Zhou C. Blood virome of patients with traumatic sepsis. *Virol J.* 2023; 20(1):198. DOI: 10.1186/s12985-023-02162-4
 74. Yolken RH, Kinnunen PM, Vapalahti O, Dickerson F, Suvisaari J, Chen O, *et al.* Studying the virome in psychiatric disease. *Schizophr Res.* 2021; 234:78-86. DOI: 10.1016/j.schres.2021.04.006
 75. Wang D. 5 challenges in understanding the role of the virome in health and disease. *PLoS Pathog.* 2020; 16(3):e1008318. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008318
 76. Wu Y, Peng Y. Ten computational challenges in human virome studies. *Virol Sin.* 2024; 39(6):845-50. DOI: 10.1016/j.virs.2024.04.008