

DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO

---

# Microbioma humano intestinal: Papel en la salud y en la enfermedad

COMITÉ CIENTÍFICO SOBRE COVID-19  
Y PATÓGENOS EMERGENTES DEL  
ICOMEM

---



Ilustre Colegio  
Oficial de Médicos  
de Madrid



# Composición del Comité Científico



**Dr. Emilio Bouza Santiago**

Presidente del Comité Científico del COVID 19 del ICOMEM.  
Emérito asistencial, Comunidad de Madrid. Servicio de Microbiología Clínica y E. Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense.  
CIBERES. Cíber de Enfermedades Respiratorias. Madrid.



**Dr. Fernando Rodríguez Artalejo**

Director del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública.  
Universidad Autónoma. Madrid.



**Dra. María Cruz Martín Delgado**

Jefa del Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Universidad Francisco de Vitoria. Universidad Complutense. Madrid.



**Dr. Julián Ruiz Galiana**

Jefe de Equipo de Servicio de Medicina Interna. Hospital Ruber  
Internacional. Madrid.



**Dr. Francisco Javier Martín Sánchez**

Facultativo Especialista del Área del Servicio de Urgencias. Hospital Clínico  
Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.



**Dr. Rafael Cantón Moreno**

Jefe del Servicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal e Instituto Ramón y  
Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). CIBER de Enfermedades Infecciosas  
(CIBERINFEC). Madrid.



**Dr. Manuel Martínez-Sellés**

Jefe Clínico del Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón, Universidad Europea. Madrid. Presidente del ICOMEM



**Dra. Pilar de Lucas Ramos**

Emérito. Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio  
Marañón. Universidad Complutense. Madrid.



**Dr. José María Molero García**

Medicina de Familia. Enfermedades Infecciosas. Madrid.



**Dra. Alejandra García Botella**

Facultativo especialista de Área del Servicio de Cirugía General. Hospital  
Clínico Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.



**Dr. Santiago Moreno Guillén**

Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y  
Cajal. Universidad de Alcalá de Henares. CIBER de Enfermedades  
Infecciosas (CIBERINFEC). Madrid.



**Dr. Alberto García Lledó**

Jefe de Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Príncipe de  
Asturias. Universidad de Alcalá. Madrid.



**Dra. Elena Reigadas**

Médico adjunto del Servicio de Microbiología Clínica y E. Infecciosas  
del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Profesora  
asociada en la Universidad Complutense de Madrid.



**Dra. Teresa Hernández-Sampelayo**

Jefa de Servicio de Pediatría y ACES. Hospital General Universitario Gregorio  
Marañón, Universidad Complutense. Madrid



**Dra. Rosa del Campo**

Servicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal e Instituto Ramón  
y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). CIBER de Enfermedades  
Infecciosas (CIBERINFEC). Madrid.



**Dr. Javier Gómez Pavón**

Jefe del Servicio de Geriátrica. Hospital Central de la Cruz-Roja. Universidad  
Alfonso X el Sabio. Madrid.



**Dr. Sergio Serrano**

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal e  
Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS).  
Universidad de Alcalá de Henares. CIBER de Enfermedades  
Infecciosas (CIBERINFEC). Madrid.



**Dr. Juan González del Castillo**

Jefe Clínico del Servicio de Urgencias. Hospital Clínico  
Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

# Resumen

## Microbioma humano intestinal: Papel en la salud y en la enfermedad

El estudio de la microbiota y el microbioma, y en concreto el intestinal, ha despertado gran interés ante la posible asociación de sus alteraciones con numerosas enfermedades. Estas abarcan entidades tan diversas como la enfermedad de Crohn, el autismo, la diabetes, el cáncer o situaciones tan prevalentes en la actualidad como la obesidad. Ante ello, han surgido diferentes recomendaciones en el uso de probióticos, prebióticos y postbióticos como moduladores de la microbiota y el microbioma, buscando tanto efectos preventivos como terapéuticos y se propone la transferencia de materia fecal (TMF) como alternativa. Esta última, se ha erigido como intervención con beneficio demostrado en el tratamiento de la colitis recurrente asociada a *Clostridioides difficile* (R-CDI). En el resto de las entidades, el abaratamiento de los costes de laboratorio ha favorecido el estudio del microbioma que se resuelve con la emisión de informes con catálogos de microorganismos, metabolitos o supuestos biomarcadores sin que existan consensos sobre su composición que se asocien a microbiotas “sanas” o “patológicas” con enfermedad humana. No existen aún evidencias suficientes en ninguna enfermedad para la intervención sobre el microbioma más allá del TMF y la R-CDI. El trabajo multi y pluridisciplinar con investigaciones amplias y la aplicación de la inteligencia artificial en este terreno pueden arrojar luz a los interrogantes hoy planteados. También deben resolverse cuestiones éticas a la luz de las posibles intervenciones dentro del paraguas de la medicina personalizada.

**Palabras clave:** microbiota; microbioma; *Clostridioides difficile*; transferencia fecal; postbióticos; probióticos; prebióticos.

# Summary

## Human gut microbiome: Role in health and disease

The study of the microbiota and the microbiome, and specifically the intestinal one, has determined great interest due to the possible association of their alterations with numerous diseases. These include entities as diverse as Crohn's disease, autism, diabetes, cancer or situations as prevalent today as obesity. In view of this situation, different recommendations have been performed regarding the use of probiotics, prebiotics and postbiotics as modulators of the microbiota and the microbiome, seeking both preventive and therapeutic effects, and faecal material transfer (FMT) is proposed as an alternative. The latter has emerged as the only proven beneficial intervention on the intestinal microbiome, specifically in the treatment of recurrent colitis associated with *Clostridioides difficile* (R-CDI). In the rest of the entities, the lowering of laboratory costs has favored the study of the microbiome, which is resolved by delivering reports with catalogs of microorganisms, metabolites or supposed biomarkers without consensus on their composition associated with healthy or diseased microbiota and the disease. There is still insufficient evidence in any disease for interventions on the microbiome beyond FMT and R-CDI. Multi- and multi-disciplinary work with extensive research and the application of artificial intelligence in this field may shed light on the questions raised currently. Ethical issues must also be resolved in light of possible interventions within the umbrella of personalized medicine.

**Key words:** microbiota; microbiome; *Clostridioides difficile*; faecal transfer; postbiotics; probiotics; prebiotics.

# Introducción

La relación entre nuestra salud y el conjunto de microorganismos que residen en diferentes territorios de nuestro cuerpo (microbiota o coloquialmente “flora”) ha sido motivo de estudio desde hace años. El concepto de microbiota se ha ampliado en el de microbioma, que incluye el nicho ecológico en el que se encuentra la microbiota y su interacción con el hospedador (1). En la actualidad existen numerosas líneas de investigación con, esencialmente, tres objetivos principales: 1) determinar si las alteraciones de la microbiota causan enfermedad; 2) discernir si su análisis tiene utilidad diagnóstica en esas enfermedades; y 3) evaluar la posibilidad de modificar una microbiota alterada como forma de tratamiento. Para esto último se incluye la posibilidad de administrar sustancias que modifiquen la microbiota (prebióticos), elementos de la microbiota (probióticos) o sustancias potencialmente beneficiosas sintetizadas por ella (postbióticos).

El interés de este campo de estudio es enorme, aunque también lo es la confusión en el mismo, hecho que motiva esta revisión impulsada por el Comité de COVID-19 y Patógenos Emergentes del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid (ICOMEM). Entendemos que esa confusión tiene tres causas principales. La primera es debida a la amplitud de los campos de estudio, que van desde las alergias al autismo o el cáncer. La segunda es por los intereses económicos que subyacen a la oferta de técnicas diagnósticas no estandarizadas con utilidad aún no demostrada (estudios de la microbiota), y de productos dirigidos a mejorar su composición (pre, pro y postbióticos), cuyo desarrollo y comercialización carecen en muchos casos de regulación estricta, lo que facilita su entrada en el mercado sin evidencias de beneficio claro, con multitud de productos y posologías diversas. Por último, el abordaje multidisciplinar, en la gran mayoría con desconexión entre los profesionales, y la ausencia de criterios y consensos en la pertinencia de los estudios y análisis de los resultados. De la literatura revisada, este Comité sólo aprecia evidencia suficiente en el uso terapéutico de la microbiota intestinal para el tratamiento de la colitis recurrente por *Clostridioides difficile* (R-CDI) y cree necesario hacer una consideración sobre la necesidad de regular no sólo la investigación de productos destinados a modificar la microbiota, sino también su publicidad. Las líneas que siguen resumen el resultado de las deliberaciones que el Comité de Expertos convocados por el ICOMEM han formulado como respuestas a una serie de preguntas formuladas por dicho Comité.

### ¿Qué es el microbioma? ¿En qué se diferencia de la microbiota?

El término **microbiota** se define como el conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que residen en nuestro cuerpo en diferentes mucosas y otros territorios. Coloquialmente se conoce también como flora. **Microbioma** hace referencia a un concepto más amplio ya que incluye también el hábitat o nicho ecológico y la interacción con el hospedador. Hace referencia a las comunidades microbianas que se encuentran en un nicho ecológico, sus genes y metabolitos, así como las condiciones ambientales que los rodea. Fue empleado por primera vez por Whipps y cols en 1988 (2), haciendo referencia al conjunto de comunidades microbianas, las características de su interrelación y las propiedades del hábitat donde se encuentran.

La microbiota es por tanto parte del microbioma en nichos o localizaciones ecológicas definidas. Entre todas estas localizaciones destaca por su complejidad y diversidad el microbioma intestinal, que es hasta el momento el más estudiado. También destacan el microbioma genitourinario, el de la cavidad oral, la nasofaringe, el tracto respiratorio y el de la piel, entre otros. Cada uno de ellos tiene sus particularidades de nicho y huella en su composición. Las comunidades microbianas que integran el microbioma tienen un comportamiento simbiótico y mutualista con las células humanas y mantienen un importante diálogo con el sistema inmune (1). Es por tanto considerado como un “órgano” imprescindible para la vida y con clara influencia en la salud y la enfermedad. El microbioma presenta particularidades y características propias inherentes en cada individuo, que pueden variar en función del sustrato genético, la dieta, la exposición temprana, la geografía, la interacción con el medio ambiente o simplemente la edad del individuo.

La gran mayoría de los microorganismos que integran el microbioma no son cultivables en los medios de cultivo y condiciones tradicionales en las que se realizan. La introducción de las técnicas de secuenciación masiva y de herramientas bioinformáticas de análisis masivo de datos (técnicas metaómicas) y, más recientemente la inteligencia artificial, han supuesto una revolución y un gran avance en el conocimiento de la microbiota y en los catálogos de su composición (3). Sin embargo, es más difícil caracterizar las condiciones del microbioma y los efectos derivados de su composición. Estudios recientes sugieren que, más que la composición microbiana, la importancia del microbioma radica en su funcionalidad dado que diferentes especies microbianas pueden llevar a cabo funciones metabólicas equivalentes y una misma especie, diferentes funciones. En la figura 1 se incluyen los principales grupos de microorganismos que se encuentran en la microbiota intestinal y su actualización taxonómica.

**Figura 1.** Principales grupos de microorganismos que se encuentra en la microbiota intestinal y su actualización taxonómica.

Phylum	Class	Order	Genus	% esperado	Características
<b>Firmicutes</b> (Bacillota)*	<i>Clostridia</i>	<i>Clostridiales</i>	<i>Faecalibacterium</i> <i>Clostridium</i> <i>Roseburia</i> <i>Ruminococcus</i>	50-80%	Principalmente Gram-positivas Secreción de vitaminas Formación de esporas Fermentación de carbohidratos/SCFAs
	<i>Negativicutes</i>	<i>Veillonellales</i>	<i>Dialister</i>		
	<i>Bacilli</i>	<i>Lactobacillales</i> <i>Bacillales</i>	<i>Lactobacillus</i> <i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus</i>		
<b>Bacteroides</b> (Bacteroidota)*	<i>Bacteroides</i>	<i>Bacteroidales</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Tannerella</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Alistipes</i> <i>Prevotella</i>	20-40%	Principalmente Gram-negativas Producción de SCFAs** Metabolismo de ácidos biliares
	<i>Sphingobacteria</i>	<i>Sphingobacteriales</i>	<i>Sphingobacterium</i>		
<b>Proteobacteria</b> (Pseudomonadota)*	<i>γ-proteobacteria</i>	<i>Enterobacterales</i>	<i>Escherichia</i> <i>Shigella</i>	1-10%	Gram-negativas Estimulación del sistema inmune
	<i>Δ-proteobacteria</i>	<i>Desulfovibrionales</i>	<i>Desulfovibrio</i> <i>Bilophila</i>		
	<i>ε-proteobacteria</i>	<i>Campylobacterales</i>	<i>Helicobacter</i>		
<b>Actinobacteria</b> (Actinomycetota)*	<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinomycetales</i>	<i>Corynebacterium</i> <i>Bifidobacterium</i>	1-10%	Gram-positivas Mantenimiento de la homeostasia
	<i>Coriobacteria</i>	<i>Coriobacteriales</i>	<i>Atopobium</i>		
<b>Fusobacteria</b>	<i>Fusobacteria</i>	<i>Fusobacteriales</i>	<i>Fusobacterium</i>	1-5%	Gram-negativas
<b>Verrucomicrobia</b>	<i>Verrucomicrobia</i>	<i>Verrucomicrobiales</i>	<i>Akkermansia</i>	<1%	Gram-negativas Regulación del moco

\*denominación taxonómica actualizada; \*\* ácidos grasos de cadena corta

## ¿Cuál es la función del microbioma intestinal?

El microbioma intestinal representa un complejo ecosistema que, de forma simbiótica, contribuye en numerosas funciones de la fisiología del huésped. A fecha de hoy se conoce su participación en funciones de absorción y regulación del metabolismo de los nutrientes, la síntesis de vitaminas esenciales, la eliminación de compuestos tóxicos, el fortalecimiento de la barrera intestinal y la protección frente a microorganismos patógenos y el desarrollo del sistema inmune. No obstante, los mecanismos de esta contribución distan mucho de estar suficientemente aclarados (4). A continuación, se sintetiza la participación de la microbiota intestinal en estas funciones.

**Nutrición y metabolismo.** La microbiota intestinal proporciona energía y nutrientes al organismo, interviniendo en la absorción y metabolismo fundamentalmente de hidratos de carbono, pero también de lípidos y proteínas, además de poder interferir en el metabolismo de algunos medicamentos. Se ha demostrado que especies comensales de *Bifidobacterium* pueden sintetizar vitamina K y vitaminas B hidrosolubles. Otros grupos como *Bacteroides* pueden generar ácidos grasos de cadena corta por fermentación de carbohidratos no digeribles, colaborando también con especies de *Bifidobacterium* en la fermentación de oligosacáridos. Los ácidos grasos generados, en forma de acetato, propionato y butirato, constituyen una fuente de energía primaria para el epitelio colónico y también pueden alcanzar disponibilidad sistémica. En forma de acetato se convierten en sustrato para la lipogénesis y gluconeogénesis (5,6). En forma de butirato pueden prevenir la acumulación de ácido láctico. Algunos microorganismos como los del género *Oxalobacter* y determinados *Bifidobacterium* previenen la formación de oxalatos. En relación con el metabolismo lipídico, potencian la hidrólisis de los lípidos por regulación de la colipasa requerida por las lipasas pancreáticas para la digestión lipídica. Por último, incide en el metabolismo proteico a través de proteinasas y peptidasas que potencian las del huésped (7).

**Inmunomodulación.** La microbiota intestinal trabaja también en conjunción con el sistema inmune innato y adaptativo del huésped. Contribuye al mantenimiento del tejido linfóide intestinal (GALT, *gut-associated lymphoid tissue*), modula la expresión de células T, fundamentalmente T-helper (Th) y T-reguladoras (Treg) e incide en las células linfoides innatas (ILC). Además, interactúa con macrófagos productores de IL10 (6).

**Protección frente a la infección.** Se trata de una acción multifactorial en la que hay que considerar la acción directa de la microbiota y la interacción con los mecanismos de defensa del huésped. En los primeros, la microbiota intestinal entra en competición por los nutrientes frente a los posibles microorganismos patógenos. Además, algunos microorganismos tienen función de síntesis de proteínas con actividad antimicrobiana. Sin embargo, es fundamental la interacción con los mecanismos de defensa del huésped. La microbiota induce la producción de IgA, mejorando la función de barrera ejercida por la capa de moco intestinal. También la producción de ácido láctico durante el metabolismo, potencia la activación de la lisozima del huésped que ejerce como agente antimicrobiano.

No obstante, no hay que olvidar que el microbioma constituye un ecosistema dinámico, rápidamente cambiante en función de modificaciones en la dieta o exposición a agentes químicos, que puede ser causante no solo de acciones positivas sino también negativas (8).

### ¿Qué factores extrínsecos e intrínsecos del individuo influyen en el microbioma intestinal?

Se han identificado diversos factores que influyen en la composición de la microbiota intestinal. No se comprende bien, sin embargo, cuáles son los últimos determinantes que afectan a su estabilidad y a las fluctuaciones que se producen a lo largo de la vida. Entre los factores que con más frecuencia se implican se incluyen los siguientes:

- **Dieta.** La composición básica de la microbiota humana se afecta por la dieta a largo plazo, especialmente las dietas con una alta proporción de grasas y proteínas frente a una dieta rica en fibras. Se han encontrado diferencias marcadas en la microbiota intestinal asociadas con estos patrones dietéticos (9).
- **Genética del huésped.** En particular, los determinantes genéticos del sistema inmunológico, que tiene un papel fundamental a la hora de seleccionar las bacterias que residen en el organismo (10).
- **Uso de antimicrobianos.** Alteran significativamente la microbiota intestinal, afectando su diversidad y composición. Este efecto aparece tanto a corto como a largo plazo (11).
- **Estilo de vida y medio ambiente.** Factores relacionados con el estilo de vida, la dieta y los medicamentos en general tienen un impacto profundo en la microbiota intestinal (11).
- **Edad.** Es otro factor crucial que afecta la diversidad del microbioma. Se ha observado que su composición varía con la edad, reflejando posiblemente cambios en el sistema inmunológico, la dieta y la salud general (12).
- **Estrés.** Tanto crónico como agudo, puede influir en la microbiota intestinal. Aunque el mecanismo exacto no está completamente aclarado, se cree que el estrés afecta a la barrera intestinal y las interacciones de la microbiota con el sistema nervioso (13).

- **Factores geográficos.** La ubicación geográfica y los hábitos dietéticos locales explican una parte significativa de la variación en la microbiota intestinal (14).
- **Sexo.** Existen diferencias de sexo en la composición de la microbiota intestinal, aunque los estudios presentan resultados variados y el mecanismo subyacente aún se investiga (15).

### ¿Se puede mejorar la salud del microbioma intestinal? ¿Cómo?

Basándose en los factores que modifican la microbiota y el microbioma, se han postulado algunas intervenciones para mejorar su “salud”. No obstante, su efecto sobre la salud global está aún lejos de estar bien definido. Algunas de estas intervenciones se resumen en la tabla 1. Aunque estas estrategias son prometedoras, es esencial continuar la investigación para comprender completamente su impacto en la salud global y en la prevención de enfermedades. La individualización de estas intervenciones, teniendo en cuenta la singularidad de la microbiota de cada persona, podría ser clave en la búsqueda de una salud óptima y un bienestar duradero (16-21).

**Tabla 1.** Intervenciones en el microbioma para mejorar su salud.

Intervención	Comentario	Ref.
Prebióticos	Compuestos no digeribles, presentes en la dieta, que estimulan el crecimiento o la actividad de los microorganismos de la microbiota, resultando en un posible beneficio para la salud. Generalmente, fibras vegetales que no digerimos y que son alimento de las bacterias. Ejemplos: inulina (fructooligosacárido) y oligosacáridos de la leche materna.	16
Probióticos	Microorganismo vivo que, cuando se administra en cantidades adecuadas, tiene por objetivo mejorar problemas de salud como la obesidad. Ejemplos: Hay muchos tipos de probióticos, generalmente son de las especies <i>Lactobacillus</i> o <i>Bifidobacterium</i> o relacionadas como <i>Lactecaseibacillus rhamnosus</i> GG. También se utiliza la cepa <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917.	18
Postbióticos	Microorganismos inactivados y sus metabolitos que confieren un potencial efecto beneficioso a la salud intestinal aportando posibles efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y protectores de la barrera intestinal. Ejemplos: Actualmente se centran en bacterias de origen intestinal como <i>Akkermansia muciphila</i> , una bacteria anaerobia estricta que libera metabolitos con actividad potencialmente beneficiosa para la salud, entre ellos los ácidos grasos de cadena corta.	21
Fibra dietética	Su consumo a través de alimentos ricos en fibra puede mejorar el metabolismo de la glucosa. Se asocia con un aumento de bacterias a las que se atribuyen efectos beneficiosos.	17
Componentes de la dieta y hábitos dietéticos	Los hábitos dietéticos saludables, como una dieta rica en alimentos vegetales, puede promover un ecosistema microbiano diverso y beneficioso para la salud. Las dietas vegetarianas y veganas se relacionan con un aumento en ciertas bacterias potencialmente beneficiosas (como <i>Bacteroidetes</i> ) y pueden promover la producción de ácidos grasos de cadena corta, considerados beneficiosos	19, 20

### **¿Existe alguna relación entre el microbioma intestinal y las enfermedades? ¿En que se basan las evidencias?**

La implicación de la microbiota en la salud o en la enfermedad se postula en tres pilares básicos: la influencia en la construcción, el mantenimiento y la modulación de la inmunidad. Su acción es positiva en el proceso digestivo y en la generación de recursos energéticos y vitamínicos esenciales para la vida o, por el contrario, negativa en la producción de sustancias potencialmente tóxicas que puedan alterar su normal funcionalismo. La propia agresividad biológica de muchos microorganismos, se manifiesta ya cuando colonizan o cuando sufren translocación y colonizan tejidos extraintestinales. Al estudiar la relación entre la microbiota y la salud o enfermedad, surgen problemas metodológicos en el estudio de un microbioma de naturaleza cambiante y su posible influencia en la enfermedad del futuro. Su seguimiento en el tiempo mostraría mayor certeza, y siempre incluyendo grandes números de sujetos a estudio y sus controles para aseverar la relación.

El ejemplo máximo de una disbiosis patogénica y su erradicación mediante la manipulación de la microbiota, es la R-CDI. De esta evidencia inmediata se puede saltar al panorama ya ensayado del trasplante (o transferencia) de heces para la mejoría del autismo (22). Entre ambos extremos se plantea la relación entre la microbiota y casi todo tipo de enfermedad.

La falta de estímulos antigénicos por la disminución de la diversidad y la alteración de lo que sería un microbioma "sano" en las primeras fases de la vida, incluyendo la gestación, se han puesto en relación con una menor eficiencia inmunológica y un mayor riesgo de padecer enfermedades o de padecerlas antes. Entre ellas eczemas atópicos (23,24), alergias alimentarias (25), asma (26-28) y enfermedades metabólicas tan trascendentes como la obesidad (29,3) y la diabetes tipo 1 (31-33), en cuya génesis además de la susceptibilidad genética existe un fondo de inflamación (34-35) o de agresión autoinmune (36). Estas "disbiosis" parecen muy influidas por el tipo de parto (natural o por cesárea) (37-38), la falta de exposición materna durante la gestación a animales domésticos, el recibir antibióticos en ese periodo o en los primeros meses de vida (39-40) y por supuesto una dieta neonatal artificial. Lo que entenderíamos como un estado de más "salubridad" favorecería el desarrollo de "alergias" (28,41). Por otro lado, algunas de las relaciones que se han establecido entre la disbiosis infantil y las enfermedades, no se han confirmado en estudios observacionales en vida real, como es el caso de la utilización de antibióticos y la obesidad (42).

Existen aspectos patogénicos directos de la microbiota en el recién nacido y especialmente en el prematuro que predisponen a la enterocolitis necrotizante, que se caracterizan por un predominio patológico de *Enterobacteriales* y *Staphylococcus* respecto de *Bifidobacterium* y *Bacteroidetes* (43-45), al contrario de lo que ocurre en niños sanos. Se sospecha como patogenia la disfunción inmune frente a esta disbiosis (46). La sepsis de comienzo tardío, que a veces ocurre, sería un ejemplo de la translocación bacteriana. Se ha encontrado en el intestino pre-sepsis de estos niños las mismas bacterias aisladas durante la sepsis (47-48).

La enfermedad inflamatoria intestinal (E. de Crohn y colitis ulcerosa) comparten las mismas sospechas de patogenia con la interacción de la microbiota, la susceptibilidad genética y la respuesta inmune - inflamatoria inadecuada (49-51). Se apunta a la disbiosis por un incremento de proteobacterias y disminución de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (52) en su génesis, así como la interacción entre la dieta y la microbiota y sus consecuencias en la permeabilidad intestinal (50). El síndrome del intestino irritable, de tan alta prevalencia, es un foco permanente de estudios que buscan una relación directa con la microbiota, sin que exista una evidencia que permita actuaciones de tratamiento definitivas (53).

Mención aparte merece la obesidad. Por el momento, no está claro cuál es el perfil de la microbiota que se atribuye a la obesidad, aunque en modelos animales parece relacionarse con una mayor proporción de *Firmicutes*, en detrimento de los *Bacteroidetes*. Por otro lado, la cirugía bariátrica/metabólica cambia la proporción entre estos dos grupos de bacterias, con predominio de *Bacteroidetes* (54-56). Estos cambios pueden ser duraderos y determinantes en la pérdida ponderal y control de la comorbilidad metabólica. Sin embargo, hay pocas pruebas que apoyen una relación causal o asociativa entre el microbioma y la obesidad. Aunque hay evidencias de que el microbioma intestinal puede afectar al riesgo de comorbilidades relacionadas con la adiposidad, como la diabetes de tipo 2 y la inflamación, no hay pruebas de que la manipulación del microbioma intestinal sea un tratamiento eficaz contra la obesidad (57-58).

Otro campo que abre un abanico enorme de estudios es la influencia de la microbiota con la neurogénesis, el comportamiento y las enfermedades del sistema nervioso a través del denominado eje microbioma intestinal-cerebro y de nuevo la invitación a modificar esta parte “ambiental” del individuo para controlar las alteraciones de su disposición genética (59). No se escapan a esta relación la depresión, el autismo, el trastorno de atención, la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson y los trastornos neurodegenerativos incluida la enfermedad de Alzheimer.

La evidencia ha mostrado la comunicación bidireccional entre el microbioma intestinal y el sistema nervioso central, lo que lo convierte en un objetivo para mejorar el desarrollo y la progresión de enfermedades neurodegenerativas (60,61). Esta comunicación estaría mediada por el sistema inmunológico, el nervio vago, el sistema nervioso entérico, el sistema neuroendocrino y el circulatorio (60). En modelos de ratón se ha observado que los metabolitos bacterianos generan respuestas en neurotransmisores (serotonina, dopamina, noradrenalina, etc.) y en el sistema inmunológico, regulando la función neurofisiológica y la cognición (61). Asimismo, las alteraciones en la microbiota intestinal se han relacionado con trastornos del espectro autista, ansiedad, comportamientos depresivos, deterioro del rendimiento físico y de la motivación, así como con enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y pacientes con enfermedad de Parkinson) (62). El envejecimiento, pieza clave en las enfermedades neurodegenerativas, muestra que el microbioma intestinal de los centenarios tiene una gran similitud con las de los individuos jóvenes.

Por otra parte, la relación de los microorganismos y el cáncer tiene una larga historia enfocada al tratamiento. Hoy en día se reconoce el papel que la microbiota puede desempeñar en la causalidad directa o inductora y sobre todo moduladora a través del sistema inmune y de la producción de metabolitos funcionales (63-64). Se crea el concepto del eje inmuno-oncológico-microbiota. Gran parte de esta relación sigue manteniéndose con la microbiota intestinal (el colon alberga el 97% de la microbiota bacteriana y es el órgano de mayor producción de sustancias biológicamente activas y con actividad inmunomoduladora). El resto corresponde a microbiota bacteriana de otros órganos.

De nuevo aparece un microbioma estrictamente intratumoral encontrado en más de treinta tipos de tumores (65-66) cuyo papel patogénico queda por definir tanto en la oncogénesis como en la interferencia en la respuesta a la quimioterapia o la inmunoterapia, y por tanto de un posible intervencionismo terapéutico. La especificidad del microbioma intratumoral se postula como una herramienta de localización o mapeo corporal al investigar esta microbiota en sangre.

Son muy pocos los microorganismos reconocidos como directamente oncogénicos, también denominados oncomicrobios: virus de Epstein Barr; HBV; HCV; Herpesvirus del Kaposi; VIH-1; virus del Papiloma Humano; HTL-1 virus; *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*, *Schistosoma haematobium* y *Helicobacter pylori* (67), pero son muchos otros los que podrían actuar como facilitadores a través de sus metabolitos activos o por inmunomodulación (68-71). En todo caso, estaríamos en un punto que abre caminos de futuro, pero aún sin herramientas validadas clínicamente para el intervencionismo terapéutico (65,66,72-77).

### **¿Puede el microbioma ayudar a diagnosticar enfermedades o ser útil en el seguimiento de las mismas? ¿Qué indicación tienen los estudios de microbioma en la clínica?**

El análisis del microbioma tiene el potencial de revolucionar muchos aspectos de la atención médica, desde el diagnóstico y tratamiento hasta la prevención. Sin embargo, aún se encuentra en una etapa muy temprana y se necesitan más investigaciones clínicas y desarrollos tecnológicos para su implementación plena. Por tanto, en la actualidad no debe recomendarse el análisis del microbioma en la práctica clínica ya que carecemos del conocimiento necesario para trasladar los resultados de su análisis en decisiones clínicas. Se presentan a continuación de manera esquemática algunos hallazgos relevantes de investigaciones recientes:

- **Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).** El microbioma juega un papel en la patogenia de la EII. Los biomarcadores microbianos en la sangre y otros fluidos corporales están emergiendo como herramientas prometedoras para el diagnóstico y pronóstico de las EII, aunque su aplicación clínica aún está en desarrollo (78).
- **Diagnóstico de lesiones precancerosas.** Es un área candente. Existen numerosos grupos interesados en desarrollar herramientas diagnósticas de cáncer de colon basadas en la microbiota. Por ejemplo, se ha observado que la abundancia de *Fusobacterium nucleatum* es superior en pacientes con cáncer colorrectal que en controles (79). Igualmente, se ha observado que la determinación de metabolitos producidos por las bacterias anales puede ayudar a identificar a los sujetos con lesiones precancerosas (80).

- **Predictor de respuesta a la inmunoterapia en cáncer.** El papel del microbioma en la respuesta a la inmunoterapia es un área de creciente interés en oncología. Estudios en modelos preclínicos, observacionales y ensayos clínicos piloto sugieren que es posible predecir la respuesta a la inmunoterapia en función de la composición del microbioma, y modificar esta respuesta mediante trasplantes de microbiota. Son necesarios más estudios para llegar a introducir esta herramienta en la clínica (81-82).
- **Medicina Personalizada.** Las interacciones gen-microbioma del huésped parecen influir en el desarrollo de enfermedades multifactoriales crónicas como la diabetes tipo-1, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. El análisis del microbioma podría ayudar a identificar a los sujetos en riesgo de desarrollar estas enfermedades y convertirse en una herramienta para el diagnóstico y la medicina personalizada (83).

### ¿Cómo se estudia el microbioma intestinal? ¿Qué informes de laboratorio se emiten y como se deben interpretar?

El estudio del microbioma se puede abordar con diferentes técnicas. Lo habitual es realizar una secuenciación masiva después de amplificar el gen que codifica la subunidad ribosomal 16S (16S ADNr para las bacterias), o del espacio intergénico ITS1-2 (para los hongos) (84). En primer lugar, se obtiene el ADN total de los microorganismos de una muestra clínica, después se amplifica por PCR la diana elegida, y finalmente se realiza una secuenciación masiva. Tras pasar los filtros de calidad del proceso y desechar las secuencias incompletas o quiméricas, cada amplicón (fragmento de ADN amplificado por la PCR, aproximadamente 300 pares de bases - pb) es asignado a un microorganismo concreto tras enfrentarlo a bases de datos con herramientas bioinformáticas. El paso final consiste en asignar valores de alpha diversidad (número total de taxones diferentes y equilibrio en su abundancia) y beta diversidad (diferencias estadísticas en grupos de sujetos). Esta es la técnica más habitual por su bajo coste (aprox. 50 €/muestra en reactivos) y relativa sencillez, pero en la mayoría de las ocasiones no puede discernir la taxonomía completa, y generalmente solo llega a género sin descender a la especie. Las nuevas plataformas de secuenciación masiva, como PacBio®, realizan secuencias de hasta 1.500 pb- permiten una asignación taxonómica más exacta ya que pueden leer el gen 16S ADNr completo y llegar a nivel de especie con elevada seguridad.

Existe un abordaje más complejo denominado “shotgun” en el que se secuencia todo el ADN sin un paso previo de amplificación, pero de nuevo con secuencias cortas de 300 pb (84). Con esta estrategia podemos identificar todos los microorganismos, incluido los virus, y los genes de metabolismo, virulencia, o resistencia antibióticos. No obstante, tiene como desventaja la dificultad en la reconstrucción bioinformática de los genomas individuales de cada microorganismo.

Tanto con la amplificación de secuencias 16RNA como con un abordaje “shotgun” podemos conocer la composición y abundancia de cada taxón en una muestra en la que se quiere caracterizar el microbioma, con la limitación de que no se ha estandarizado el proceso.

Existen otras técnicas de estudio que recogen la expresión de los genes (transcriptómica), las proteínas sintetizadas (proteómica), los metabolitos de todo el ecosistema (metaboloma) y finalmente las conexiones entre ellos (interactoma). El interés actual en el estudio del microbioma intestinal se centra en los metabolitos de producción exclusiva microbiana que también tienen impacto en la salud y en la enfermedad como los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) y TMAO (N-óxido de Trimetilamina).

Es importante resaltar que, a pesar de los avances técnicos, no existe un consenso de normalidad de la microbiota en su composición, y ello impide el poder realizar un informe para otorgar el grado de "normalidad". Hay laboratorios de diagnóstico que realizan informes con la composición de la microbiota basándose en criterios de normalidad internos, pero que en ningún caso tienen, por el momento, validez para tomar decisiones terapéuticas. Estos informes solo se basan en la abundancia de cada taxón bacteriano, atribuyéndoles una funcionalidad que no ha sido comprobada, por ejemplo, se refieren a la abundancia de las bacterias proteolíticas solo con la abundancia de ciertos taxones. El problema de estos informes es que suelen tener consecuencias terapéuticas, en muchos casos con antimicrobianos, sin que exista un consenso previo ni una evidencia de su utilidad.

### **¿Puede el microbioma intestinal utilizarse para tratar enfermedades? ¿qué es un trasplante/trasferencia fecal y cuáles son sus indicaciones?**

La modulación del microbioma intestinal se ha convertido en una potencial diana terapéutica para tratar las supuestas enfermedades asociadas a su disbiosis. Entre las intervenciones terapéuticas dirigidas al microbioma intestinal, el trasplante de microbiota fecal (TMF) ha atraído el interés de las comunidades científica y clínica. Se ha documentado su uso en al menos 85 enfermedades, con resultados heterogéneos (85).

El TMF puede definirse como la transferencia de materia fecal procedente de un donante sano a una persona enferma, con el objetivo de restaurar o modificar su microbiota. El procedimiento se realiza mediante la introducción en el tracto gastrointestinal del receptor del producto procesado procedente de las heces del donante sano, bien a través de colonoscopia (86), enema (87), sonda nasoduodenal (88) o más reciente, a través de cápsulas de administración oral (89-91).

Se cree que el TMF se originó en la China del siglo IV, donde se administraba material fecal por vía oral para tratar a pacientes con diarrea (92). En la literatura médica actual, el TMF fue utilizado por primera vez para tratar la colitis pseudomembranosa en 1958 en Denver, Estados Unidos (93). La mayor parte de la experiencia clínica del TMF se ha originado en el tratamiento de la R-CDI, donde ha demostrado unas tasas de éxito elevadas (alrededor del 90%) tanto en ensayos clínicos randomizados como en largas series de casos (94, 95). Las guías de tratamiento de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ECCMID) recomiendan el trasplante fecal para la R-CDI (96,97). Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la Sociedad Americana de Epidemiología Sanitaria (SHEA) (98), también incluyen una fuerte recomendación para su uso en el segundo y subsiguientes episodios de R-CDI. La R-CDI no respondedora a las terapias estándar es la única indicación aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para el TMF desde 2013 (99).

A pesar de su alta eficacia, no se conocen bien los mecanismos exactos por los que el TMF actúa en la R-CDI. Algunos de los mecanismos propuestos incluyen la competencia directa de *C. difficile* con la microbiota administrada, la reconstitución de la diversidad alfa que contribuye a prevenir la colonización por *C. difficile*, los cambios en el metabolismo de los ácidos biliares y la reparación de la barrera intestinal mediante la estimulación del sistema inmunitario de la mucosa (100-102). El TMF en la R-CDI se ha visto limitado por barreras prácticas como la selección del donante, la preparación del producto, el almacenamiento, la entrega y en algunos casos, la reticencia del paciente (88,103,104). Los donantes de heces deben pasar controles exhaustivos periódicos en los que se descarte la presencia de microorganismos patógenos tanto en las heces como por serología.

Debido a la creciente demanda clínica, el TMF ha evolucionado gradualmente. El uso de material congelado frente a heces frescas fue el primer paso en su modernización, permitiendo crear bancos de heces (94). Existen varias formas de procesar las heces según la vía de administración. Para administración mediante colonoscopia las heces se mezclan con un disolvente (agua o suero salino), mientras que en la actualidad lo más habitual es su administración en cápsulas. Para ello se disuelven las heces con un crioprotector, posteriormente se liofilizan y finalmente se encapsulan con el polvo resultante. Las heces o sus derivados tienen una viabilidad de 6 meses.

El desarrollo del TMF en capsulas orales ha representado un gran avance en el tratamiento y prevención de la R-CDI, superando las principales desventajas de otras vías de administración. Diversos estudios han demostrado que el TFM encapsulado tiene una eficacia similar (entorno al 90%) y produce menos acontecimientos adversos (89,91,95,105-108).

Los datos actuales apuntan a que el TMF es un método terapéutico seguro con pocos efectos adversos, aunque sus resultados a largo plazo no se han dilucidado por completo (109). En una revisión sistemática que recoge los efectos adversos relacionados con el TMF notificados durante 20 años (2000-2020) y que incluía 5.688 procedimientos (110), se encontró un 19% de acontecimientos adversos, de los cuales los más frecuentes fueron diarrea (10%), molestias, dolor y calambres abdominales (7%). En el 1,4% de los pacientes sometidos a TMF se notificaron acontecimientos adversos graves relacionados con el TMF. La tasa de mortalidad fue baja (0,13%), la mayoría como resultado de neumonía por aspiración relacionada con la vía de administración del TMF. Esto hecho sugiere que la mayoría de las muertes relacionadas con el TMF podrían evitarse prestando atención a los riesgos relacionados con la vía de administración. Cabe destacar que los efectos adversos graves relacionados con el TMF se produjeron en pacientes con lesiones de la barrera mucosa. Otra revisión y metanálisis reciente con 5.099 pacientes, mostró que se desarrollaron acontecimientos adversos graves en menos del 1% de los pacientes (111).

En conclusión, la TMF se propone como una actuación terapéutica de gran potencial en la prevención o tratamiento de muchas enfermedades, aunque la única indicación clínica actual es el tratamiento de la R-CDI. No obstante, todavía son necesarios muchos esfuerzos para desvelar los mecanismos de acción y seguir actualizando las directrices del TFM a escala internacional. Es esperable que con los avances tecnológicos y de su conocimiento, el TFM se convierta en un tratamiento estandarizado en el que el régimen actual se sustituya por consorcios microbianos bien definidos, metabolitos o compuestos sintetizados en laboratorio que puedan administrarse fácilmente.

### ¿Qué son los probióticos, prebióticos y postbióticos y cuáles son sus indicaciones clínicas?

Los **prebióticos** son ingredientes dietéticos no digeribles que facilitarían la salud intestinal al estimular el crecimiento de bacterias beneficiosas como bifidobacterias y lactobacilos. Ejemplo de ellos serían los oligosacáridos de la leche materna (HMO), únicos por su alta concentración en la especie humana, sintetizados en la glándula mamaria y los primeros prebióticos que ingiere el recién nacido y lactante. Al igual que los probióticos, su beneficio real es controvertido, aunque al favorecer la colonización intestinal por bifidobacterias, podrían mejorar los cólicos del lactante, evitar el estreñimiento precoz y las infecciones intestinales. Por este motivo las empresas que los fabrican los van incorporando a las fórmulas lácteas y como suplemento alimentario. Los prebióticos, también están presentes en alimentos ricos en fibra.

Los **probióticos** son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, podrían ofrecer beneficios significativos para la salud del huésped. Se encuentran en alimentos fermentados y se pueden adquirir como suplementos dietéticos. Aunque los beneficios reales son controvertidos, contribuirían a la estabilidad de la microbiota, reforzarían la integridad de la barrera intestinal y potenciarían la función inmunológica. *Lactecaseibacillus rhamnosus* GG (LGG) es la cepa con mayor evidencia de beneficio terapéutico y/o preventivo para diferentes tipos de diarrea (comunitaria, del viajero y posterior al uso de antibióticos), trastornos funcionales digestivos, y refuerzo inmunitario (frente a alergias e infecciones respiratorias).

Los **postbióticos** son productos metabólicos o componentes celulares de microorganismos inactivos de la microbiota intestinal. Como ejemplo, los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), metabolitos formados en el colon tras la degradación enzimática de la microbiota (Tabla 1). Sus efectos beneficiosos se observarían tanto a nivel intestinal (inhibición de patógenos, efecto barrera, aumento del tránsito intestinal) como antiinflamatorios, inmunomoduladores y protectores de la barrera intestinal. Su uso en el manejo de trastornos gastrointestinales y su potencial en la mejora de la salud general están siendo cada vez más investigados (21).

La investigación en esta área es difícil por la ausencia de regulación estricta de su uso. Facilita su entrada en el mercado sin evidencia de beneficio clara, la multitud de productos diferentes y posologías. Se han estudiado en múltiples indicaciones, tales como la prevención de recurrencias de enfermedad inflamatoria intestinal (112), las recurrencias de la vaginosis bacteriana (113), la prevención de la diarrea por *C. difficile* (114) o la prevención de la infección urinaria recurrente (115). Existe gran heterogeneidad en los resultados y productos investigados, lo que ocasiona una baja calidad de la evidencia, aunque las investigaciones más recientes arrojan datos prometedores sobre el uso de probióticos para la prevención de vaginosis bacteriana (113) y la infección urinaria recurrente (115).

No existe evidencia firme para recomendar el uso de prebióticos, probióticos o postbióticos en la práctica clínica. Aun así, se ha incrementado mucho la prescripción de probióticos y es importante conocer su seguridad. Aunque rara vez se han demostrado reacciones adversas, existen dudas de si su administración es segura. En teoría, por su composición, los probióticos podrían estar implicados en cinco tipos de efectos adversos: 1) infectividad y/o patogenicidad al tratarse de productos vivos; 2) producción de metabolitos indeseables; 3) posibilidad de transmisión de genes que confieran resistencia a antibióticos; 4) excesiva inmunoestimulación o inmunodepresión en individuos sensibilizados; y 5) reacción adversa asociada a sus excipientes. Habrá que tener en cuenta, en caso de duda cuales son los sujetos potenciales en riesgo de sufrir complicaciones (Tabla 2).

**Tabla 2.** Pacientes potencialmente en riesgo de complicaciones derivadas del uso de probióticos (116).

- 
- Inmunocomprometidos (incluidos desnutrición severa y pacientes oncológicos)
  - Prematuros (\*)
  - Neonatos con patología grave
  - Cardiopatías (alteraciones valvulares y su reemplazo, antecedentes de endocarditis)
  - Embarazadas (\*)
  - Pacientes en UCI (patologías graves y portadores de catéteres centrales)
  - Pacientes intervenidos quirúrgicamente (\*)
  - Riesgo grave de translocación intestinal (abdomen agudo, fístula intestinal, neutropenia o riesgo grave de hacerla por quimioterapia o radioterapia)
  - Administración de probióticos por yeyunostomía
  - Administración concomitante de antibióticos de amplio espectro a los que son resistentes (\*) (Los lactobacilos suelen tener resistencia natural a la vancomicina)
  - Probióticos con alta capacidad de adhesión a la mucosa intestinal o patogenicidad conocida.
- 

(\*) Riesgo relativo. En general se considera seguro su uso en estos grupos

### ¿Qué interés tiene la microbiota y el uso de probióticos y prebióticos en pediatría?

La colonización microbiana del aparato digestivo durante la infancia es un proceso esencial para nuestra vida. Es muy importante que, en el período neonatal inmediato, se establezca una microbiota sana y saludable, que mantendrá su efecto beneficioso en la vida del niño, protegiéndolo de infecciones intestinales y favoreciendo su desarrollo inmunitario (116). El microbioma intestinal tendría un papel importante en el mantenimiento de un eje intestino-cerebro sano.

La microbiota intestinal se establece fundamentalmente en el periodo perinatal (entre la 22 semana de gestación y los 8 días de vida), tiempo en el que ocurre la colonización intestinal más importante del individuo, especialmente durante el parto. Aunque durante años parecía que el feto se desarrollaba en un medio estéril, recientemente se ha detectado ADN de diferentes especies bacterianas en líquido amniótico, placenta, sangre de cordón umbilical y meconio. Esto sugiere que la microbiota podría iniciarse en la gestación. El microbioma neonatal es muy dinámico y se va modificando desde la colonización inicial intraútero hasta los 3 años de vida que llega a ser similar al del adulto.

Varios factores protectores favorecen que se establezca un microbioma sano. Así, mientras el parto vaginal, contacto materno y la lactancia materna favorecen este proceso fisiológico, el nacimiento por cesárea, la lactancia artificial y la exposición precoz a antibióticos lo dificultan (117). A continuación, se exponen algunos hallazgos probados.

- En el parto vaginal, el recién nacido se coloniza por microorganismos de la microbiota vaginal, fecal y cutánea maternas. Incorpora *Escherichia coli*, *Staphylococcus* y *Streptococcus* y bacterias anaeróbicas tipo *Bacteroides* y *Bifidobacterium* spp.
- El contacto continuo del recién nacido con su madre y la lactancia natural le exponen a gran número de microorganismos que también se incorporan a su microbiota inicial: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Corynebacterium* y *Propionobacterium*.
- La leche materna contiene prebióticos que promueven el crecimiento de *Bifidobacterium* en el intestino del niño.
- En los niños nacidos por cesárea se retrasa la colonización intestinal por las bacterias que parecen más beneficiosas (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides*).
- Los lactados artificialmente comparados con los lactados al pecho, tienen menos *Bifidobacterium* lo que facilita la colonización intestinal por enterobacterias y la adquisición de genes de resistencia antibióticos.
- La exposición precoz del recién nacido a antibióticos altera la microbiota intestinal y puede tener efectos permanentes sobre el microbioma, especialmente sobre el *Bifidobacterium* que a veces persiste los primeros 12 meses de vida.

Es cada vez mayor el interés por el uso de probióticos y prebióticos en pediatría, incluso en neonatos y prematuros (118,119). Muchos trabajos han mostrado cierto beneficio en la prevención y/o tratamiento de enfermedades digestivas y nutricionales infantiles (120). Recientemente la *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) (121, 122) ha publicado Guías de Práctica Clínica sobre el empleo de probióticos para unificar criterios en el manejo adecuado en la diarrea aguda, diarrea asociada a antibióticos, prevención y tratamiento de enterocolitis necrotizante del prematuro, infección por *H. pylori* y trastornos digestivos funcionales como el cólico del lactante, dolor abdominal funcional y estreñimiento funcional. A pesar de que existe un alto nivel de acuerdo entre las recomendaciones de práctica clínica de las Sociedades Científicas, también existen diferencias. La comparación de los estudios, es difícil por su heterogeneidad en cuanto a indicaciones, dosis, duración y composición de los probióticos utilizados, lo que dificulta su recomendación de forma rutinaria.

En niños mayores y adolescentes se valora, como en adultos, el uso de probióticos para otras muchas patologías: alérgicas, (rinitis alérgica), cutáneas (acné), síndrome nefrótico, endocrinológicas (obesidad y diabetes), enfermedades neurológicas (TDH, autismo), etc. En algunos casos los resultados son esperanzadores, pero no hay de momento información suficiente para su recomendación y uso rutinario.

Es importante insistir en que el uso de probióticos como tratamiento y/o prevención de enfermedades específicas se debe hacer de forma personalizada, conociendo bien el producto, sus dosis, beneficios y riesgos y el tiempo máximo de administración. Solo así se conocerá mejor el beneficio esperado de estos productos y de otros probablemente disponibles en un futuro.

### **¿Qué son los agentes bioterapéuticos vivos o las microbiotas sintéticas?**

La microbiota sintética (SynCom) es una comunidad microbiana creada en el laboratorio y estructuralmente definida y/o controlada, formada por relativamente pocos microorganismos que han sido cultivados y que actúa como representante de las funciones y la estructura originales del microbioma. A estas comunidades cuando están creadas con fines terapéuticos también se las conoce como "agentes bioterapéuticos".

El enfoque SynCom tiene la gran ventaja de que podemos manipular esta comunidad simplemente añadiendo, eliminando o sustituyendo una o unas pocas cepas para conseguir las funciones deseadas. Además, estas manipulaciones pueden afectar a los genomas de las cepas; por ejemplo, determinadas funciones pueden eliminarse o mejorarse mediante el silenciamiento de genes o el aumento de la expresión, respectivamente. Dado que los microorganismos miembros de SynCom se pueden cultivar, las cepas que lo integran son idóneas para diseccionar la complejidad estructural y las funciones asociadas a la microbiota mediante enfoques reduccionistas. Aunque existen muchas variedades, las microbiotas sintéticas que más se han utilizado son de origen murino (ASF, OMM, GM15) o humano (SIHUMI, SIM, MET-1 o B4PC2) (123). Todas ellas necesitan primero el crecimiento de los microorganismos, estabilizarlos y co-cultivarlos de forma que todos ellos estén representados y en proporciones previamente establecidas.

La FDA ha autorizado en abril de 2023 un producto (VOWST®) que contiene esporas encapsuladas de Firmicutes (entre  $1 \times 10^6$  and  $3 \times 10^7$  UFC/ml) para prevenir la R-CDI en individuos de 18 años y mayores tras fracaso del tratamiento con antibacterianos (124). La ingesta de las cápsulas (4 al día durante 3 días consecutivos) debe hacerse 2-4 días después de completar tratamiento con antimicrobianos para la R-CDI. Su eficacia en los ensayos clínicos fue demostrada por una menor R-CDI (12,45) en comparación con el placebo (39,8%) (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vowst>). Con anterioridad (noviembre de 2022) la FDA autorizó una suspensión de materia fecal (Rebyota®) procedente de donantes cualificados para prevenir la R-CDI en individuos de 18 años y mayores (124). Está preparada para ser administrada por vía rectal, 150 ml que contienen entre  $1 \times 10^8$  y  $5 \times 10^{10}$  UCF/ml de microorganismos fecales incluyendo más de  $1 \times 10^5$  UFC/mL de *Bacteroides*. Su administración ha de realizarse de 24 a 72 horas de la última dosis de antibiótico para la R-CDI. Su eficacia en ensayos clínicos fue del 70,6% frente al 57,5% del grupo placebo (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/rebyota>). El precio estimado en Estados Unidos de una dosis de VOWST® es de 17.000\$ y el de Rebyota® de 9.000\$ (125,126).

### **¿Qué papel tiene el microbioma intestinal en la eficacia de los fármacos?**

El microbioma puede condicionar la farmacocinética y el metabolismo de los medicamentos, especialmente aquellos con una ruta de eliminación enterohepática, afectando a su efectividad, pero también causando efectos secundarios no esperados (127). El intestino aloja la microbiota más abundante de nuestro cuerpo, sin embargo, los efectos pueden ser también a nivel local tras la interacción con la microbiota vaginal, de la piel o del tracto respiratorio. Se ha comunicado la alteración de la farmacocinética de tacrolimus y otros inmunodepresores (128), destacando que estos productos son también de origen microbiano. Aunque los microorganismos pueden metabolizar los fármacos, el principal mecanismo por el que se afecta su acción es el secuestro en el interior de la célula microbiana.

Otro aspecto que debemos considerar es el contrario, el impacto de los fármacos en la microbiota. Muchos compuestos, más allá de los antimicrobianos, pueden tener una actividad inhibitoria por provocar la muerte o ejercer un efecto desacelerador del metabolismo, mientras que otros pueden ser aceleradores metabólicos. En los últimos años se ha centrado el estudio del omeprazol o la metformina en el ecosistema microbiano intestinal (129). Finalmente, el mayor foco de investigación actual es como la microbiota condiciona la respuesta al tratamiento oncológico, particularmente el inmunosupresor. Por ello, existen propuestas de transferencia fecal de personas que responden a los inmunomoduladores a pacientes que no responden. En algunos casos se ha logrado respuestas adecuadas con esta estrategia (130).

### **¿Cuál es el futuro de la aplicación de la inteligencia artificial en la investigación del microbioma y su posible papel en la clínica? Consideraciones éticas**

La investigación en relación a la microbiota, más allá del TMF, está en pleno desarrollo. Los metabolitos asociados a la microbiota intestinal, como el TMAO o los SCFAs, pueden tener un potencial impacto terapéutico en el futuro de algunas enfermedades. Otras estrategias potenciales vendrían derivadas del uso de micro RNA (miRNA) que permitirían la manipulación del microbioma intestinal, el hialuronano, la nanomedicina o las vesículas extracelulares (131). Muchos de los conocimientos sobre las interacciones microbiota-huésped proceden de modelos animales. Existen complejidades metodológicas y limitaciones manifiestas inherentes a la traducción de los modelos animales reduccionistas a las enfermedades humanas complejas. Aunque es una puerta de investigación y de futuros tratamientos, hoy por hoy no existen conclusiones robustas ni en el diagnóstico ni en el tratamiento de las enfermedades que se han relacionado con las alteraciones de la microbiota. Por ello, se ha creado una gran expectativa en el posible uso de la inteligencia artificial para facilitar el conocimiento del microbioma y su relación con la salud y la enfermedad.

La inteligencia artificial (IA), y en particular el aprendizaje automático (*machine-learning*) y el aprendizaje profundo (*deep-learning*), está abriendo nuevas fronteras en la investigación de la microbiota. El uso de estas herramientas puede mejorar la comprensión, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el microbioma humano (132). La IA permite analizar conjuntos de datos de alto volumen y complejidad identificando modelos y asociaciones limitados a otros métodos estadísticos tradicionales, así como ayudar a la secuencia de datos metagenómicos permitiendo la identificación y clasificación de especies microbianas. Estas herramientas pueden ser utilizadas para diseñar modelos predictivos y mejorar la precisión diagnóstica de algunas enfermedades relacionadas con la microbiota. Además, pueden contribuir a tratamientos personalizados al mejorar el conocimiento de perfiles microbiómicos individuales. Existen experiencias y redes internacionales para promover la investigación y que trabajan en la identificación de características "ómicas" predictivas y discriminatorias, la mejora de la repetibilidad y la comparabilidad, el desarrollo de procedimientos de automatización y la definición de áreas prioritarias para el desarrollar métodos novedosos de aprendizaje automático dirigidos al microbioma (133).

A pesar del potencial de la aplicación de la IA en la investigación de la microbiota, existen importantes retos relacionados con la calidad y estandarización de los datos, la mejora de los algoritmos en modelos aplicables y que manejen mejor la variabilidad y complejidad de los datos de la microbioma, su combinación con otros datos como los genómicos, proteómicos y metabolómicos, y con la garantía de su uso ético en la investigación. Sería importante comenzar ya a identificar las posibles cuestiones éticas desde el principio en lugar de esperar a que aparezcan los problemas. En este sentido, esta nueva tecnología conduce a intentar dar respuesta a los siguientes puntos y que pueden generalizarse en el estudio del microbioma (134,135).

- **Identidad personal:** El microbioma de cada individuo es único. Si dicho microbioma condiciona junto a los genes nuestra susceptibilidad a las enfermedades y respuesta a los tratamientos, puede considerarse que forman parte de nuestra identidad.
- **Privacidad:** La garantía de confidencialidad es fundamental para la práctica de la medicina y de la investigación. Por ello tanto en clínica como en investigación, todo lo referente a la confidencialidad es totalmente aplicable sobre el microbioma. Los pacientes esperan razonablemente que su información no sea divulgada.
- **Propiedad:** Si el microbioma de alguien es único y valioso, ¿a quién pertenece? ¿Tenemos derechos de propiedad sobre nuestro microbioma porque nuestro cuerpo es su huésped? Cuando el conocimiento de un estudio de microbioma tiene valor comercial, ¿quién debería obtener los beneficios?
- **Investigación con sujetos humanos, creación de biobancos:** Disponer de tratamientos para evitar enfermedades requiere de avances en ciencias básicas e investigación traslacional que incluye biobancos, bancos de muestras e investigación con sujetos humanos. A este respecto, la autonomía da primacía al consentimiento informado y a la privacidad en la ética actual de toda investigación incluyendo por lo tanto a toda investigación con microbioma. Pero aparte de la anterior consideración básica, se plantean preguntas sobre las reglas y la gobernanza de los biobancos y los bancos de muestras. ¿A quién se le debería dar acceso a las muestras biológicas, qué información se debería compartir, qué proyectos deberían apoyar las muestras y quién debería tomar estas decisiones?

La comunidad de investigación biomédica deberá dar respuesta a estas cuestiones conforme la investigación en microbioma avance, evitando tanto la exageración de los riesgos como la ignorancia de los problemas reales.

## Conclusiones

Aunque existen evidencias de la posible asociación entre la composición de la microbiota intestinal y numerosas enfermedades, más allá de las que afectan al aparato digestivo, y el posible beneficio sobre su modulación, es aún pronto para establecer recomendaciones generales de actuación. Tan solo el TFM en el tratamiento de la R-CDI ha demostrado beneficios inequívocos, siendo necesario en el resto de las enfermedades realizar estudios amplios y con diseños ambiciosos que permitan obtener conclusiones. Parte de la dificultad está en la definición de lo que es una microbiota sana (o estado de eubiosis) o enferma (estado de disbiosis), arropada por la aplicación estandarizada de las técnicas de laboratorio para su estudio e interpretación. En torno a ello ha surgido la toma de decisiones ante informes con catálogos de microorganismos que forman parte de la microbiota que en muchos casos favorecen el uso de probióticos, prebióticos y postbióticos como una medicina de complacencia con el paciente. Debe realizarse un esfuerzo por parte de las Sociedades científicas y las agencias reguladoras en el análisis de las evidencias y el impulso en la investigación por parte de la agencia financiadoras. La aplicación de la IA, el abaratamiento de las técnicas de laboratorio y el trabajo en equipos multi y pluridisciplinarios, pueden facilitar esta labor. También, y dado que la actuación sobre el microbioma puede considerarse dentro de la medicina personalizada, es preciso aclarar numerosas cuestiones que se plantean desde el punto de vista ético. De ello depende un mejor conocimiento del microbioma y el papel de la prevención y el tratamiento de las posibles enfermedades asociadas a la composición de la microbiota, sin caer en una pseudomedicina que no aporta valor al avance científico.

## Financiación

Nada que declarar.

## Conflictos de interés

Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés.

# Referencias

1. Graham DB, Xavier RJ. Conditioning of the immune system by the microbiome. *Trends Immunol.* 2023 Jul;44(7):499-511. doi: 10.1016/j.it.2023.05.002.
2. Whipps JM, Lewis K, Cooke RC. Mycoparasitism and plant disease control 161–187. In: Burge, NM (editor), *Fungi in Biological Control Systems*. Manchester University Press; 1988. P. 176.
3. Malakar S, Sutaoney P, Madhyastha H, Shah K, Chauhan NS, Banerjee P. Understanding gut microbiome-based machine learning platforms: A review on therapeutic approaches using deep learning. *Chem Biol Drug Des.* 2024 Mar;103(3):e14505. doi: 10.1111/cbdd.14505.
4. Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human gut microbiome: function matters. *Trends in microbiology* 2018; 26:563-574. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.002>.
5. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11:1-10. doi: 10.1007/s12328-017-0813-5.
6. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016; 65:330-339. doi:10.1136/gutjnl-2015-309990.
7. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21(29): 8787-8803 doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
8. Koh A, Bäckhed F. From association to causality: the role of the gut microbiota and its functional products on host metabolism. *Mol cell* 2020; 78:584-596. doi:10.1016/j.molcel.2020.03.005.
9. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011 Oct 7;334(6052):105-8. doi: 10.1126/science.1208344.
10. Kurilshikov A, Wijmenga C, Fu J, Zhernakova A. Host Genetics and Gut Microbiome: Challenges and Perspectives. *Trends Immunol.* 2017;38:633-647. doi: 10.1016/j.it.2017.06.003.
11. Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients.* 2019; 11:1613. doi: 10.3390/nu11071613.
12. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489:220-30. doi: 10.1038/nature11550.
13. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell.* 2012;148:1258-70. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.035.
14. Tandon D, Haque MM, Shaikh S, Dubey AK, Mande SS. A snapshot of gut microbiota of an adult urban population from Western region of India. *PLoS One.* 2018;13:e0195643. doi: 10.1371/journal.pone.0195643.
15. Kim YS, Unno T, Kim BY, Park MS. Sex Differences in Gut Microbiota. *World J Mens Health.* 2020;38:48-60. doi: 10.5534/wjmh.190009.
16. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995;125:1401-12. doi: 10.1093/jn/125.6.1401.

17. Kovatcheva-Datchary P, Nilsson A, Akrami R, Lee YS, De Vadder F, Arora T, et al. Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of *Prevotella*. *Cell Metab.* 2015; 22:971-82. doi: 10.1016/j.cmet.2015.10.001.
18. Kong C, Gao R, Yan X, Huang L, Qin H. Probiotics improve gut microbiota dysbiosis in obese mice fed a high-fat or high-sucrose diet. *Nutrition.* 2019;60:175-184. doi: 10.1016/j.nut.2018.10.002.
19. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scalfaferrì F, Pulcini G, et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients.* 2019 Oct 7;11(10):2393. doi: 10.3390/nu11102393.
20. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front Nutr.* 2019;6:47. doi: 10.3389/fnut.2019.00047.
21. Cunningham M, Azcarate-Peril MA, Barnard A, Benoit V, Grimaldi R, Guyonnet D, et al. Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics. *Trends Microbiol.* 2021 Aug;29(8):667-685. doi: 10.1016/j.tim.2021.01.003. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33551269.
22. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome.* 2017 Jan 23;5(1):10. doi: 10.1186/s40168-016-0225-7.
23. Wang M, Karlsson C, Olsson C, Adlerberth I, Wold AE, Strachan DP, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Jan;121(1):129-34. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.011.
24. Forno E, Onderdonk AB, McCracken J, Litonjua AA, Laskey D, Delaney ML, et al. Diversity of the gut microbiota and eczema in early life. *Clin Mol Allergy.* 2008 Sep 22;6:11. doi: 10.1186/1476-7961-6-11.
25. Hua X, Goedert JJ, Pu A, Yu G, Shi J. Allergy associations with the adult fecal microbiota: Analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine.* 2015 Nov 27;3:172-179. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.038.
26. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med.* 2016 Oct;22(10):1187-1191. doi: 10.1038/nm.4176. Epub 2016 Sep 12.
27. Thorburn AN, McKenzie CL, Shen S, Stanley D, Macia L, Mason LJ, et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat Commun.* 2015 Jun 23;6:7320. doi: 10.1038/ncomms8320.
28. Kemter AM, Nagler CR. Influences on allergic mechanisms through gut, lung, and skin microbiome exposures. *J Clin Invest.* 2019 Feb 25;129(4):1483-1492. doi: 10.1172/JCI124610.
29. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr.* 2008 Mar;87(3):534-8. doi: 10.1093/ajcn/87.3.534.
30. Scheepers LE, Penders J, Mbakwa CA, Thijs C, Mommers M, Arts IC. The intestinal microbiota composition and weight development in children: the KOALA Birth Cohort Study. *Int J Obes (Lond).* 2015 Jan;39(1):16-25. doi: 10.1038/ijo.2014.178.
31. Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One.* 2011;6(10):e25792. doi: 10.1371/journal.pone.0025792.
32. Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, Novelo LL, Casella G, et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J.* 2011 Jan;5(1):82-91. doi: 10.1038/ismej.2010.92.
33. Dunne JL, Triplett EW, Gevers D, Xavier R, Insel R, Danska J, et al. The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2014 Jul;177(1):30-7. doi: 10.1111/cei.12321.

34. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun*. 2013;4:1829. doi: 10.1038/ncomms2852.
35. Agustí A, García-Pardo MP, López-Almela I, Campillo I, Maes M, Romani-Pérez M, et al. Interplay Between the Gut-Brain Axis, Obesity and Cognitive Function. *Front Neurosci*. 2018 Mar 16;12:155. doi: 10.3389/fnins.2018.00155.
36. Knip M, Honkanen J. Modulation of Type 1 Diabetes Risk by the Intestinal Microbiome. *Curr Diab Rep*. 2017 Sep 23;17(11):105. doi: 10.1007/s11892-017-0933-9.
37. Khashan AS, Kenny LC, Lundholm C, Kearney PM, Gong T, Almqvist C. Mode of obstetrical delivery and type 1 diabetes: a sibling design study. *Pediatrics*. 2014 Sep;134(3):e806-13. doi: 10.1542/peds.2014-0819.
38. Pallasmaa Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011 Jun 15;474(7351):307-17. doi: 10.1038/nature10209.
39. Livanos AE, Greiner TU, Vangay P, Pathmasiri W, Stewart D, McRitchie S, et al. Antibiotic-mediated gut microbiome perturbation accelerates development of type 1 diabetes in mice. *Nat Microbiol*. 2016 Aug 22;1(11):16140. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.140.
40. Raymond SL, Rincon JC, Wynn JL, Moldawer LL, Larson SD. Impact of Early-Life Exposures to Infections, Antibiotics, and Vaccines on Perinatal and Long-term Health and Disease. *Front Immunol*. 2017 Jun 23;8:729. doi: 10.3389/fimmu.2017.00729.
41. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet*. 2013 Oct 19;382(9901):1360-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61536-6. Epub 2013 Sep 13.
42. Gerber JS, Bryan M, Ross RK, Daymont C, Parks EP, Localio AR, et al. Antibiotic Exposure During the First 6 Months of Life and Weight Gain During Childhood. *JAMA*. 2016 Mar 22-29;315(12):1258-65. doi: 10.1001/jama.2016.2395.
43. Madan JC, Salari RC, Saxena D, Davidson L, O'Toole GA, Moore JH, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012 Nov;97(6):F456-62. doi: 10.1136/fetalneonatal-2011-301373.
44. Mai V, Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Li N, et al. Distortions in development of intestinal microbiota associated with late onset sepsis in preterm infants. *PLoS One*. 2013;8(1):e52876. doi: 10.1371/journal.pone.0052876.
45. Cernada M, Bäuerl C, Serna E, Collado MC, Martínez GP, Vento M. et al. Sepsis in preterm infants causes alterations in mucosal gene expression and microbiota profiles compared to non-septic twins. *Sci Rep*. 2016 May 16;6:25497. doi: 10.1038/srep25497.
46. Collado MC, Cernada M, Neu J, Collado MC, Cernada M, Neu J, Pérez-Martínez G. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants. *Pediatr Res*. 2015 Jun;77(6):726-31. doi: 10.1038/pr.2015.54.
47. Carl MA, Ndao IM, Springman AC, et al. Sepsis from the gut: the enteric habitat of bacteria that cause late-onset neonatal bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2014 May;58(9):1211-8. doi: 10.1093/cid/ciu084.
48. Stewart CJ, Embleton ND, Marrs ECL, mith DP, Fofanova T, Nelson A, et al. Longitudinal development of the gut microbiome and metabolome in preterm neonates with late onset sepsis and healthy controls. *Microbiome*. 2017 Jul 12;5(1):75. doi: 10.1186/s40168-017-0295-1.
49. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8;347(6):417-29. doi: 10.1056/NEJMra020831.
50. Llewellyn SR, Britton GJ, Contijoch EJ, Vennaro OH, Mortha A, Colombel JF, et al. Interactions Between Diet and the Intestinal Microbiota Alter Intestinal Permeability and Colitis Severity in Mice. *Gastroenterology*. 2018 Mar;154(4):1037-1046.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.030.
51. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011 Jun 15;474(7351):307-17. doi: 10.1038/nature10209.

52. Huttenhower C, Kostic AD, Xavier RJ. Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome. *Immunity*. 2014 Jun 19;40(6):843-54. doi: 10.1016/j.immuni.2014.05.013.
53. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017 Nov 8;81(4):e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17.
54. Hjorth MF, Blædel T, Bendtsen LQ, Lorenzen JK, Holm JB, Kiilerich P, et al. Prevotella-to-Bacteroides ratio predicts body weight and fat loss success on 24-week diets varying in macronutrient composition and dietary fiber: results from a post-hoc analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2019 Jan;43(1):149-157. doi: 10.1038/s41366-018-0093-2.
55. Murphy R, Tsai P, Jüllig M, Liu A, Plank L, Booth M. Differential Changes in Gut Microbiota After Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy Bariatric Surgery Vary According to Diabetes Remission. *Obes Surg*. 2017 Apr;27(4):917-925. doi: 10.1007/s11695-016-2399-2.
56. Wang FG, Bai RX, Yan WM, Yan M, Dong LY, Song MM. Differential composition of gut microbiota among healthy volunteers, morbidly obese patients and post-bariatric surgery patients. *Exp Ther Med*. 2019 Mar;17(3):2268-2278. doi: 10.3892/etm.2019.7200.
57. Mathur R, Barlow GM. Obesity and the microbiome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(8):1087-99. doi: 10.1586/17474124.2015.1051029.
58. Rosenbaum M, Knight R, Leibel RL. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends Endocrinol Metab*. 2015 Sep;26(9):493-501. doi: 10.1016/j.tem.2015.07.002..
59. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol*. 2017 Aug 14;23(30):5486-5498. doi: 10.3748/wjg.v23.i30.5486
60. Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, Ng CX, Chan HH, Yeow SH, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Feb 16;9(1):37. doi: 10.1038/s41392-024-01743-1.
61. Sittipo P, Choi J, Lee S, Lee YK. The function of gut microbiota in immune-related neurological disorders: a review. *J Neuroinflammation*. 2022 Jun 15;19(1):154. doi: 10.1186/s12974-022-02510-1.
62. Socała K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res*. 2021 Oct;172:105840. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105840.
63. Sepich-Poore GD, Zitvogel L, Straussman R, Hasty J, Wargo JA, Knight R. The microbiome and human cancer. *Science*. 2021 Mar 26;371(6536):eabc4552. doi: 10.1126/science.abc4552.
64. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science*. 2015 Apr 3;348(6230):80-6. doi: 10.1126/science.aaa4972.
65. Nejman D, Livyatan I, Fuks G, Gavert N, Zwang Y, Geller LT, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*. 2020 May 29;368(6494):973-980. doi: 10.1126/science.aay9189.
66. Poore GD, Kopylova E, Zhu Q, Carpenter C, Fraraccio S, Wandro S, et al. Microbiome analyses of blood and tissues suggest cancer diagnostic approach. *Nature*. 2020 Mar;579(7800):567-574. doi: 10.1038/s41586-020-2095-1.
67. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt B):1-441. PMID: 23189750.
68. Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Rosendahl Huber A, van Hoek A, Wood HM, Nomburg J, et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks+ *E. coli*. *Nature*. 2020 Apr;580(7802):269-273. doi: 10.1038/s41586-020-2080-8.
69. Wilson MR, Jiang Y, Villalta PW, Stornetta A, Boudreau PD, Carrá A, et al. The human gut bacterial genotoxin colibactin alkylates DNA. *Science*. 2019 Feb 15;363(6428):eaar7785. doi: 10.1126/science.aar7785.

70. Barrett M, Hand CK, Shanahan F, Murphy T, O'Toole PW. Mutagenesis by Microbe: the Role of the Microbiota in Shaping the Cancer Genome. *Trends Cancer*. 2020 Apr;6(4):277-287. Doi: 10.1016/j.trecan.2020.01.019.
71. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70. Doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9.
72. Jin C, Lagoudas GK, Zhao C, Bullman S, Bhutkar A, Hu B, et al. Commensal Microbiota Promote Lung Cancer Development via  $\gamma\delta$  T Cells. *Cell*. 2019 Feb 21;176(5):998-1013.e16. Doi: 10.1016/j.cell.2018.12.040.
73. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, Jonas OH, Shental N, Nejman D, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science*. 2017 Sep 15;357(6356):1156-1160. Doi: 10.1126/science.aah5043.
74. Bullman S, Pedomallu CS, Sicinska E, Clancy TE, Zhang X, Cai D, et al. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science*. 2017 Dec 15;358(6369):1443-1448. Doi: 10.1126/science.aal5240.
75. Aykut B, Pushalkar S, Chen R, Li Q, Abengozar R, Kim JI, et al. The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL. *Nature*. 2019 Oct;574(7777):264-267. Doi: 10.1038/s41586-019-1608-2.
76. Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, Zambirinis CP, Kurz E, Mishra A, et al. The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discov*. 2018 Apr;8(4):403-416. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1134.
77. Parhi L, Alon-Maimon T, Sol A, Nejman D, Shshadeh A, Fainsod-Levi T, et al. Breast cancer colonization by *Fusobacterium nucleatum* accelerates tumor growth and metastatic progression. *Nat Commun*. 2020 Jun 26;11(1):3259. doi: 10.1038/s41467-020-16967-2.
78. Dubinsky M, Braun J. Diagnostic and Prognostic Microbial Biomarkers in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(5):1265-1274.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.006. Epub 2015 Aug 15.
79. Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, Wu WKK, Zhao L, Chen Z, et al. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome*. 2018 Apr 11;6(1):70. doi: 10.1186/s40168-018-0451-2.
80. Serrano-Villar S, Tincati C, Raju SC, Sáenz JS, Moreno E, Bargiela R, et al. Microbiome-derived cobalamin and succinyl-CoA as biomarkers for improved screening of anal cancer. *Nat Med*. 2023 Jul;29(7):1738-1749. doi: 10.1038/s41591-023-02407-3. Epub 2023 Jul 18. Erratum in: *Nat Med*. 2024 Jan;30(1):303. PMID: 37464040.
81. McQuade JL, Daniel CR, Helmink BA, Wargo JA. Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer. *Lancet Oncol*. 2019 Feb;20(2):e77-e91. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30952-5.
82. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, Ortenberg R, Lahat A, Katz L, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*. 2021 Feb 5;371(6529):602-609. doi: 10.1126/science.abb5920.
83. Virgin HW, Todd JA. Metagenomics and personalized medicine. *Cell*. 2011 Sep 30;147(1):44-56. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.009.
84. Alarcón Cavero T, D'Auria G, Delgado Palacio S, Del Campo Moreno R, Ferrer Martínez, M. Microbiota. 59. Del Campo Moreno R (coordinadora). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado E, Cantón R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2016.
85. Wang Y, Zhang S, Borody TJ, Zhang F. Encyclopedia of fecal microbiota transplantation: a review of effectiveness in the treatment of 85 diseases. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(16):1927-39. doi: 10.1097/CM9.0000000000002339
86. Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG, et al. Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(20):1985-93. doi: 10.1001/jama.2017.17077.
87. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, et al. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(2):142-9. doi: 10.1001/jama.2015.18098.

- 88.van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013 Jan 31;368(5):407-15. doi: 10.1056/NEJMoa1205037.
- 89.Reigadas E, Bouza E, Olmedo M, Vazquez-Cuesta S, Villar-Gomara L, Alcalá L, et al. Faecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: Experience with Lyophilized Oral Capsules. *J Hosp Infect*. 2020 Jun;105(2):319-324. doi: 10.1016/j.jhin.2019.12.022.
- 90.Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA*. 2014;312(17):1772-8. doi: 10.1001/jama.2014.13875.
- 91.Staley C, Hamilton MJ, Vaughn BP, Graiziger CT, Newman KM, Kabage AJ, et al. Successful Resolution of Recurrent *Clostridium difficile* Infection using Freeze-Dried, Encapsulated Fecal Microbiota; Pragmatic Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):940-7. doi: 10.1038/ajg.2017.6.
- 92.Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1755. doi: 10.1038/ajg.2012.251.
- 93.Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958;44(5):854-9. PMID: 13592638.
- 94.Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(5):479-93. doi: 10.1111/apt.14201.
- 95.Ramai D, Zakhia K, Fields PJ, Ofosu A, Patel G, Shahnazarian V, Lai JK, Dhaliwal A, Reddy M, Chang S. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) with Colonoscopy Is Superior to Enema and Nasogastric Tube While Comparable to Capsule for the Treatment of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2021 Feb;66(2):369-380. doi: 10.1007/s10620-020-06185-7.
- 96.Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 2:1-26. doi: 10.1111/1469-0691.12418.
- 97.van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27 Suppl 2:S1-s21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038.
- 98.McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):987-94. doi: 10.1093/cid/ciy149.
- 99.U.S. Food and Drug Administration. Enforcement Policy Regarding Investigational New Drug Requirements for Use of Fecal Microbiota for Transplantation to Treat *Clostridium difficile* Infection. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enforcement-policy-regarding-investigational-new-drug-requirements-use-fecal-microbiota>.
- 100.Khoruts A, Sadowsky MJ. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(9):508-16. doi: 10.1038/nrgastro.2016.98.
- 101.Seekatz AM, Aas J, Gessert CE, Rubin TA, Saman DM, Bakken JS, et al. Recovery of the gut microbiome following fecal microbiota transplantation. *MBio*. 2014;5(3):e00893-14. doi: 10.1128/mBio.00893-14.
102. Seekatz AM, Rao K, Santhosh K, Young VB. Dynamics of the fecal microbiome in patients with recurrent and nonrecurrent *Clostridium difficile* infection. *Genome Med*. 2016;8(1):47. doi: 10.1186/s13073-016-0298-8.
- 103.Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson RG, Kaplan JL, Smith MB, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis*. 2014;58(11):1515-22. doi: 10.1093/cid/ciu135

104. Moayyedi P, Yuan Y, Baharith H, Ford AC. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials. *Med J Aust.* 2017;207(4):166-72. doi: 10.5694/mja17.00295.
105. Postigo R, Kim JH. Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review and pooled analysis. *Infection.* 2012;40(6):643-8.
106. Baxter M, Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *J Hosp Infect.* 2016;92(2):117-27. doi: 10.1007/s15010-012-0307-9.
107. Wang S, Xu M, Wang W, Cao X, Piao M, Khan S, et al. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161174. doi: 10.1371/journal.pone.0161174.
108. Iqbal U, Anwar H, Karim MA. Safety and efficacy of encapsulated fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(7):730-4. doi: 10.1097/MEG.0000000000001147.
109. Ooijevaar RE, van Nood E, Goorhuis A, Terveer EM, van Prehn J, Verspaget HW, et al. Ten-Year Follow-Up of Patients Treated with Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection from a Randomized Controlled Trial and Review of the Literature. *Microorganisms.* 2021;9(3). doi: 10.3390/microorganisms9030548.
110. Marcella C, Cui B, Kelly CR, Ianiro G, Cammarota G, Zhang F. Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(1):33-42. doi: 10.1111/apt.16148.
111. Rapoport EA, Baig M, Puli SR. Adverse events in fecal microbiota transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2022;35(2):150-63. doi: 10.1111/apt.16148.
112. Wang Y, Chen N, Niu F, Li Y, Guo K, Shang X, et al. Probiotics therapy for adults with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of 10 RCTs. *Int J Colorectal Dis.* 2022 Nov;37(11):2263-2276. doi: 10.1007/s00384-022-04261-0.
113. Chieng WK, Abdul Jalal MI, Bedi JS, Zainuddin AA, Mokhtar MH, Abu MA, et al. Probiotics, a promising therapy to reduce the recurrence of bacterial vaginosis in women? a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2022 Sep 20;9:938838. doi: 10.3389/fnut.2022.938838.
114. Valdés-Varela L, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Probiotics for Prevention and Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1050:161-176. doi: 10.1007/978-3-319-72799-8\_10.
115. Gupta V, Mastromarino P, Garg R. Effectiveness of Prophylactic Oral and/or Vaginal Probiotic Supplementation in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2024 May 15;78(5):1154-1161. doi: 10.1093/cid/ciad766. PMID: 38084984.
116. Alvarez Calatayud G, Leis Trabazo R, Diaz Martin JJ. Modulación de la microbiota intestinal. Uso de probióticos y prebióticos en Pediatría. *Protocolos. Asociación Española de Pediatría.* 2022 [accesible en [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/39\\_microbiota.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/39_microbiota.pdf)] [último acceso 07/06/2024]
117. Díez-Delgado J. Probióticos y Prebióticos en el periodo perinatal. Evidencia científica. *An Microbiota Probióticos Prebióticos.* 2024;5(1):153-157.
118. De Veaux A, Ryou J, Dantas G, Warner BB, Tarr PI. Microbiome-targeting therapies in the neonatal intensive care unit: safety and efficacy. *Gut Microbes.* 2023;15(1):2221758. doi:10.1080/19490976.2023.2221758.
119. Chiruvolu A, Hendrikson H, Hanson R, Reedy A, Reis J, Desai S, et al. Effects of prophylactic probiotics supplementation on infants born very preterm or very low birth weight. *J Perinatol.* 2023;43(5): 635-41. doi:10.1038/s41372-023-01657-w.
120. Diaz Martin J. Evidencia científica sobre el empleo de probióticos en Gastroenterología Pediátrica. Guías de práctica clínica. *An Microbiota Probióticos Prebióticos* 2024;5(1):79-82.

121. Szajewska H, Berni Canani R, Domelloof M, et al; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023; 76(2):232-247. doi: 10.1097/MPG.0000000000003633.
122. Directrices mundiales de la organización Mundial de Gastroenterología Probióticos y prebióticos. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics-prebiotics-and-prebiotics-spanish>. Feb 2023 [último acceso el 10 marzo 2024].
123. Bolsega S, Bleich A, Basic M. Synthetic Microbiomes on the Rise-Application in Deciphering the Role of Microbes in Host Health and Disease. *Nutrients.* 2021 Nov 21;13(11):4173. doi: 10.3390/nu13114173.
124. Torres-Carrillo N, Martínez-López E, Torres-Carrillo NM, López-Quintero A, Moreno-Ortiz JM, González-Mercado A, et al. Pharmacomicrobiomics and Drug-Infection Interactions: The Impact of Commensal, Symbiotic and Pathogenic Microorganisms on a Host Response to Drug Therapy. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 4;24(23):17100. doi: 10.3390/ijms242317100.
125. Anonymous. Live fecal microbiota (Rebyota) for prevention of CDI recurrence. *Med Lett Drugs Ther.* 2023 Mar 6;65(1671):35-36. doi: 10.58347/tml.2023.1671b.
126. Anonymous. Live fecal microbiota oral capsules (Vowst) for prevention of CDI recurrence. *Med Lett Drugs Ther.* 2023; 65:81-82. doi: 10.58347/tml.2023.1677a.
127. Manes A, Di Renzo T, Dodani L, Reale A, Gautiero C, Di Lauro M, et al. Pharmacomicrobiomics of Classical Immunosuppressant Drugs: A Systematic Review. *Biomedicines.* 2023 Sep 18;11(9):2562. doi: 10.3390/biomedicines11092562.
128. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut.* 2020 Aug;69(8):1510-1519. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320204.
129. Yang Y, An Y, Dong Y, Chu Q, Wei J, Wang B, et al. Fecal microbiota transplantation: no longer cinderella in tumour immunotherapy. *EBioMedicine.* 2024 Feb;100:104967. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.104967.
130. Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Comelli EM, et al. Microbiota medicine: towards clinical revolution. *J Transl Med.* 2022;20(1):111. doi:10.1186/s12967-022-03296-9.
131. Hernández Medina R, Kutuzova S, Nielsen KN, Johansen J, Hansen LH, Nielsen M, et al. Machine learning and deep learning applications in microbiome research. *ISME Commun.* 2022;2(1):98. doi:10.1038/s43705-022-00182-9.
132. D'Elia D, Truu J, Lahti L, Berland M, Papoutsoglou G, Ceci M, et al. Advancing microbiome research with machine learning: key findings from the ML4Microbiome COST action. *Front Microbiol.* 2023 Sep 25;14:1257002. doi: 10.3389/fmicb.2023.1257002.
133. Rhodes R. Ethical issues in microbiome research and medicine. *BMC Med.* 2016 Oct 12;14(1):156. doi: 10.1186/s12916-016-0702-7.
134. Ejtahed HS, Parsa M, Larijani B. Ethical challenges in conducting and the clinical application of human microbiome research. *J Med Ethics Hist Med.* 2023 Jul 7;16:5. doi: 10.18502/jmehm.v16i5.13313.

COMITÉ CIENTÍFICO SOBRE COVID-19  
Y PATÓGENOS EMERGENTES



Ilustre Colegio  
Oficial de Médicos  
de Madrid

