

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos

MICROBIOTA INTESTINAL Y SEPSIS: AVANCES Y PERSPECTIVAS ACTUALES

Autora: Cintia Estefania Streitenberger

Buenos Aires, Argentina, Octubre 2025

ANEXO IX

Título del Trabajo: Microbiota intestinal y sepsis: avances y perspectivas actuales.

Tutor: Christian Boggio Marzet.

Agradecimientos

A Martín Ledesma, por su ayuda constante, por motivarme a involucrarme cada vez más en la ciencia y la investigación, y por hacerlo siempre desde un lugar de humildad y generosidad. Su acompañamiento y confianza fueron fundamentales para concretar este trabajo.

A mi familia y amigos, por estar presentes en cada etapa, por su apoyo incondicional en los momentos difíciles y por impulsarme siempre a seguir creciendo y avanzar, incluso en medio de las crisis.

A todos ellos, gracias por su paciencia, su cariño y por creer en mí cuando más lo necesitaba.

Índice:

1. Introducción	1
1.1 La microbiota intestinal y su papel en la homeostasis del huésped	1
1.2 Evidencia científica sobre la disbiosis en pacientes sépticos	1-2
1.3 Interacción bidireccional entre microbiota e inmunidad	2
1.4 Impacto de los tratamientos antimicrobianos sobre la microbiota intestinal	2
1.5 Perspectivas futuras y conclusiones	2
2. Objetivos	3
2.1 Objetivo general	3
2.2 Objetivos específicos	3-4
3. Metodología	5
3.1 Estrategia de búsqueda.....	5
3.2 Criterios de inclusión y exclusión	6
3.3 Selección y análisis de los estudios	6
4. Resultados	6
4.1 Alteraciones de la microbiota intestinal en el contexto de la sepsis: composición, diversidad y disbiosis.....	7
4.1.1 Composición y diversidad	7
4.1.2 Alteraciones funcionales	7-8
4.2. Microbiota intestinal e inmunomodulación en sepsis: mecanismos de interacción con el sistema inmune.....	9
4.2.1. Alteraciones de la microbiota intestinal en sepsis	9
4.2.2. Impacto de la disbiosis sobre el sistema inmune	9-10
4.2.3. Consecuencias clínicas de la desregulación inmunitaria	10-11
4.2.4. Intervenciones terapéuticas: probióticos y simbióticos	11-12
4.3. Impacto de la terapia antibiótica sobre la microbiota intestinal y la evolución clínica de la sepsis	12
4.3.1. Alteraciones de la microbiota intestinal inducidas por antibióticos	12
4.3.2. Consecuencias funcionales de la disbiosis.....	12-13
4.3.3. Intervenciones terapéuticas: trasplante de microbiota fecal (FMT) y los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs)	13-14
4.3.4. Evidencia clínica en humanos.....	14
5. Discusión	14-15-16
6. Conclusión	16-17
7. Bibliografía	18-19-20-21

MICROBIOTA INTESTINAL Y SEPSIS: AVANCES Y PERSPECTIVAS ACTUALES

Resumen:

La sepsis representa una de las principales causas de mortalidad en unidades de cuidados intensivos y se caracteriza por una respuesta inmunitaria desregulada frente a una infección, capaz de generar fallo multiorgánico. En los últimos años, la microbiota intestinal ha emergido como un actor clave en la fisiopatología de esta entidad, al participar activamente en la regulación inmunológica, el metabolismo y la integridad de la barrera intestinal. La disbiosis —definida por la pérdida de diversidad bacteriana y el predominio de taxones oportunistas como *Enterococcus* y *Enterobacteriaceae*— se asocia con hiperrespuesta inflamatoria, inmunoparálisis y mayor mortalidad.

Esta revisión bibliográfica analiza la evidencia científica reciente sobre los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la microbiota intestinal con la sepsis, la interacción del microbioma con la respuesta inmune del huésped y el impacto de los tratamientos antibióticos sobre su equilibrio y funcionalidad. Los estudios coinciden en que la sepsis provoca una profunda alteración microbiana acompañada de la pérdida de metabolitos inmunomoduladores —como los ácidos grasos de cadena corta— que agravan la disfunción inmunitaria y la permeabilidad intestinal. Asimismo, la terapia antibiótica, aunque esencial, contribuye a la disbiosis y favorece la colonización por patógenos resistentes.

Estrategias emergentes como la administración de probióticos, simbióticos o el trasplante de microbiota fecal (FMT) muestran potencial para restaurar la homeostasis intestinal y modular la respuesta inmunológica, aunque la evidencia clínica aún es limitada. En conjunto, los hallazgos refuerzan el papel de la microbiota intestinal como modulador activo de la sepsis, marcador pronóstico y posible diana terapéutica, subrayando la necesidad de integrar su preservación en el abordaje clínico de los pacientes críticos.

Palabras clave: microbiota intestinal; sepsis; disbiosis; probióticos; antibióticos; trasplante fecal; inmunidad.

Gut Microbiota and Sepsis: Current Advances and Perspectives

Abstract

Sepsis remains one of the leading causes of mortality in intensive care units and is characterized by a dysregulated immune response to infection, often resulting in multiorgan failure. In recent years, the gut microbiota has emerged as a key factor in the pathophysiology of sepsis, playing a crucial role in immune regulation, metabolism, and intestinal barrier integrity. Dysbiosis—defined by the loss of bacterial diversity and the predominance of opportunistic taxa such as *Enterococcus* and *Enterobacteriaceae*—is associated with hyperinflammatory responses, immunoparalysis, and increased mortality.

This narrative review critically analyzes recent scientific evidence on the physiopathological mechanisms linking the gut microbiota to sepsis, the interaction between the microbiome and the host immune response, and the impact of antibiotic therapy on microbial balance and function. Studies consistently report that sepsis induces profound microbial alterations accompanied by the depletion of immunomodulatory metabolites—such as short-chain fatty acids—that exacerbate immune dysfunction and intestinal permeability. Moreover, while antibiotic therapy remains essential, it contributes to dysbiosis and promotes the colonization of resistant pathogens.

Emerging therapeutic approaches such as probiotics, symbiotics, and fecal microbiota transplantation (FMT) show promise in restoring intestinal homeostasis and modulating immune responses, although clinical evidence remains limited. Overall, the findings reinforce the role of the gut microbiota as an active modulator of sepsis, a prognostic biomarker, and a potential therapeutic target, highlighting the importance of integrating its preservation into the comprehensive clinical management of critically ill patients.

Keywords: gut microbiota; sepsis; dysbiosis; probiotics; antibiotics; fecal microbiota transplantation; immunity.

1.Introducción:

La sepsis continúa siendo una de las principales causas de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos en todo el mundo, a pesar de los avances logrados en diagnóstico y tratamiento. Se la reconoce como una respuesta anómala del sistema inmunológico frente a una infección, capaz de desencadenar fallos orgánicos múltiples y un desenlace fatal. En los últimos años, la mirada científica ha comenzado a incorporar nuevos factores en la comprensión de esta compleja entidad clínica. Entre ellos, la microbiota intestinal ha ganado protagonismo como un componente clave en la regulación inmunológica y sistémica del huésped.

1.1. La microbiota intestinal y su papel en la homeostasis del huésped

La microbiota intestinal cumple funciones fundamentales que van desde la digestión de nutrientes y la producción de metabolitos hasta el fortalecimiento de la barrera epitelial intestinal y la modulación del sistema inmune. Cuando su equilibrio se ve alterado —un fenómeno conocido como disbiosis— puede tener consecuencias sistémicas de gran impacto. En el contexto de la sepsis, esta alteración no solo se presenta como una consecuencia esperable del estado crítico y sus tratamientos, sino que también puede actuar como factor desencadenante y agravante de la respuesta inflamatoria sistémica.

1.2. Evidencia científica sobre la disbiosis en pacientes sépticos

Estudios recientes respaldan esta hipótesis desde diferentes enfoques. X. Long et al., por ejemplo, identificaron una pérdida notable de diversidad microbiana en pacientes sépticos, junto con un aumento en bacterias patógenas como *Klebsiella* y *Enterococcus*, y una disminución de géneros beneficiosos pertenecientes al filo Firmicutes.

A su vez, Yang et al. (2024) han descrito cómo la translocación bacteriana —facilitada por una barrera intestinal deteriorada— puede activar una cascada inmunitaria exacerbada que contribuye a la progresión del cuadro clínico.

En una línea similar, Fusco et al. (2023) destacaron que los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), metabolitos producidos por bacterias intestinales beneficiosas como *Faecalibacterium* y *Ruminococcus*, desempeñan un papel crucial en la modulación de la respuesta inmune, promoviendo la actividad de linfocitos T reguladores y la función de macrófagos antiinflamatorios.

Yang et al. (2024) complementan esta evidencia al mostrar que la disminución de SCFAs y otros metabolitos microbianos en pacientes sépticos se asocia con una alteración de la función inmunitaria, favoreciendo la inflamación sistémica y la disfunción orgánica. Estos hallazgos sugieren que la pérdida de metabolitos funcionales derivados del microbioma intestinal puede perpetuar la disfunción inmune en el contexto de la sepsis. En paralelo, el trabajo de Zaborin et al. (2020) planteó que el desequilibrio microbiano no es solo una consecuencia de la sepsis, sino que puede ser parte del problema desde el inicio, al facilitar la entrada de patógenos al torrente sanguíneo y amplificar la respuesta inflamatoria.

1.3. Interacción bidireccional entre microbiota e inmunidad

Todos estos hallazgos permiten reforzar la idea de que existe una relación estrecha, dinámica y bidireccional entre la microbiota intestinal y el sistema inmunológico. La alteración de esta relación puede interferir tanto en la resolución del proceso séptico como en su desarrollo, abriendo la posibilidad de considerar a la microbiota no solo como marcador pronóstico, sino como potencial diana terapéutica.

1.4. Impacto de los tratamientos antimicrobianos sobre la microbiota intestinal

En este sentido, no puede ignorarse el papel que juegan los tratamientos antimicrobianos en la ecuación. El uso de antibióticos de amplio espectro, si bien resulta indispensable en las primeras etapas del abordaje clínico, también impacta negativamente sobre el equilibrio de la microbiota intestinal.

La disbiosis inducida por antibióticos ha sido asociada con pérdida de diversidad bacteriana, mayor permeabilidad intestinal y riesgo de infecciones secundarias.

Shindo et al. (2024) aportan evidencia relevante al respecto, al documentar cómo distintos regímenes antimicrobianos inducen alteraciones marcadas en el microbioma de pacientes con sepsis, afectando no solo su composición, sino también su capacidad de recuperación posterior al tratamiento.

1.5. Perspectivas futuras y conclusiones

Frente a esta evidencia, se vuelve indispensable repensar la relación entre inmunidad, microbiota y terapias antimicrobianas en el contexto séptico. Incorporar esta perspectiva puede permitir el desarrollo de estrategias clínicas más integradoras, que no se limiten al control del agente infeccioso, sino que también busquen preservar o restaurar la funcionalidad del microbioma como parte esencial del proceso de recuperación.

2.1. Objetivo general:

El presente trabajo tiene como objetivo general revisar y analizar de forma crítica la literatura científica actual que aborda la relación entre la microbiota intestinal y el proceso séptico, profundizando en los principales mecanismos fisiopatológicos implicados, la interacción entre la microbiota y la respuesta inmune del huésped, y el impacto que los tratamientos antibióticos empleados en el manejo clínico de la sepsis tienen sobre la composición, funcionalidad y equilibrio de la microbiota. A través de esta revisión se pretende ofrecer una visión integral y actualizada que permita comprender el papel que desempeña el eje intestino-sistema inmune en la evolución de la sepsis, y cómo la alteración de este equilibrio podría influir en el pronóstico de los pacientes.

2.2. Objetivos específicos:

1. Revisar y analizar la bibliografía científica actual sobre la vinculación entre la microbiota intestinal y el desarrollo, evolución o resolución del cuadro séptico, con el fin de identificar los principales mecanismos fisiopatológicos implicados. Este objetivo contempla el análisis de los factores que predisponen a una disbiosis en el contexto de sepsis, así como las consecuencias funcionales de la alteración de la microbiota intestinal, entre ellas la pérdida de integridad de la barrera epitelial, la translocación bacteriana y la activación de respuestas inflamatorias sistémicas. Se buscará comprender cómo estos cambios microbianos pueden influir tanto en el inicio como en la progresión o resolución del proceso séptico.
2. Revisar y analizar la literatura disponible respecto a la respuesta inmune en los pacientes con sepsis, haciendo especial énfasis en su interacción con la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal. En este apartado se examinará la influencia del microbioma sobre el equilibrio inmunológico del huésped, considerando tanto su efecto inmunoestimulador como inmunomodulador. Asimismo, se explorará la relación entre la disbiosis intestinal y los fenómenos de hiperrespuesta inflamatoria e inmunoparálisis que caracterizan las distintas fases de la sepsis, evaluando el papel que la microbiota puede tener en la modulación de estas respuestas y su relevancia clínica.
3. Revisar y analizar la evidencia científica existente sobre el impacto de diferentes tratamientos antibióticos utilizados en sepsis en la composición de la microbiota

intestinal, así como su posible repercusión en la evolución clínica de los pacientes. Este objetivo incluye la identificación de los efectos que los diferentes esquemas antimicrobianos pueden generar sobre la diversidad, estabilidad y funcionalidad de la microbiota intestinal. Además, se abordará el posible rol que estos cambios tienen en el desarrollo de complicaciones asociadas a la sepsis, tales como infecciones secundarias, fallos multiorgánicos o prolongación de la estancia hospitalaria. También se considerarán estrategias emergentes dirigidas a minimizar el impacto negativo del tratamiento antibiótico sobre la microbiota.

3. Metodología:

El presente trabajo corresponde a una revisión bibliográfica de tipo narrativa con elementos de revisión integradora, centrada en el análisis crítico y comparativo de la evidencia científica publicada sobre la interacción entre la microbiota intestinal y el proceso séptico. Dado que no se realizó recolección de datos primarios, este estudio no tiene carácter experimental ni observacional, y su enfoque metodológico se basa en la síntesis de información previamente publicada.

3.1. Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo exclusivamente en la base de datos PubMed/MEDLINE, seleccionada por su amplitud y relevancia en el ámbito de las ciencias biomédicas. Dicha búsqueda se desarrolló entre los meses de abril y junio de 2025. Se limitaron los resultados a artículos publicados en los últimos 10 años (desde enero de 2015 hasta junio de 2025), en idioma inglés o español, con acceso a texto completo.

Se utilizaron combinaciones de términos MeSH y palabras clave conectadas mediante operadores booleanos, tales como:

- (“gut microbiota” OR “intestinal microbiome” OR “gut dysbiosis”) AND (sepsis OR “septic shock”)
- (“gut microbiota” AND “immune response”) AND (sepsis OR “critical illness”)
- (“antibiotics” OR “antimicrobial therapy”) AND (“gut microbiota”) AND (sepsis)

3.2. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Artículos originales (clínicos, observacionales, experimentales) y revisiones sistemáticas o narrativas.
- Estudios publicados en revistas científicas con revisión por pares.
- Trabajos que abordan específicamente la relación entre microbiota intestinal y sepsis, la interacción con la respuesta inmune, o el impacto del tratamiento antibiótico sobre la microbiota en pacientes con sepsis.
- Publicaciones comprendidas entre enero de 2015 y junio de 2025, en inglés o español, y con acceso al texto completo.

Criterios de exclusión:

- Estudios duplicados.
- Cartas al editor, comentarios, editoriales, resúmenes de congresos o trabajos sin revisión por pares.
- Estudios centrados exclusivamente en microbiotas no intestinales o en patologías no vinculadas a la sepsis.

3.3. Selección y análisis de los estudios

El proceso de selección se realizó de forma manual, en tres fases sucesivas: lectura del título, análisis del resumen (abstract) y revisión del texto completo. Finalmente, se seleccionaron 34 artículos científicos que cumplieran con los criterios de inclusión previamente definidos.

Los artículos seleccionados fueron organizados y gestionados utilizando el software de gestión bibliográfica Zotero, que permitió clasificar los documentos en colecciones según los tres ejes temáticos del trabajo: mecanismos fisiopatológicos de la microbiota en la sepsis, interacción con el sistema inmune, y efecto del tratamiento antibiótico.

El análisis de los estudios se realizó mediante una síntesis narrativa categorizada, agrupando los hallazgos relevantes según su correspondencia con cada uno de los objetivos específicos planteados. En los casos necesarios se elaboraron tablas de resumen para facilitar la visualización comparativa de los resultados y extraer conclusiones relevantes.

4.Resultados:

El análisis de los 34 artículos seleccionados evidencia que la relación entre microbiota intestinal y sepsis constituye un área de investigación en rápida expansión, donde convergen hallazgos microbiológicos, inmunológicos y clínicos que permiten una comprensión más integral de esta condición crítica. En conjunto, los estudios coinciden en que la sepsis se asocia de manera consistente con una disbiosis intestinal marcada, caracterizada por la pérdida de diversidad bacteriana y la expansión de taxones oportunistas, fenómeno documentado tanto en estudios observacionales de pacientes críticos como en modelos experimentales animales (Zaborin et al., 2020).

4.1 Alteraciones de la microbiota intestinal en el contexto de la sepsis: composición, diversidad y disbiosis

4.1.1. Composición y diversidad

Los análisis cuantitativos indican que la diversidad alfa, evaluada mediante índices como Shannon o Simpson, puede disminuir hasta un 50 % en comparación con sujetos sanos (Yang et al., 2024). Esta pérdida de diversidad se traduce en un predominio de patógenos oportunistas, incluyendo *Enterococcus* y miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, lo que evidencia cómo la disbiosis contribuye a la vulnerabilidad del huésped durante la sepsis. A nivel taxonómico, se observa un aumento significativo de *Proteobacterias* y una disminución de *Firmicutes* en pacientes sépticos ($P < 0,05$). Además, patógenos oportunistas como *Enterococcus*, *Stenotrophomonas*, *Pseudonocardia* y *Vibrionimonas* muestran incrementos significativos durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos, mientras que diversos géneros comensales productores de SCFA, entre ellos *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Subdoligranulum*, *Agathobacter*, *Blautia* y *Collinsella*, presentan una disminución marcada (X. Long et al., 2023). Se observó que *Klebsiella spp.*, está estrechamente asociada con infecciones secundarias, aumenta significativamente en la tercera semana de hospitalización respecto a la primera ($P < 0,05$), lo que evidencia la dinámica temporal de la disbiosis durante el curso clínico de la sepsis. Estos cambios en la microbiota intestinal se correlacionan directamente con un aumento del puntaje SOFA, lo que refleja la relación entre alteraciones microbianas y disfunción orgánica (X. Long et al., 2023).

4.1.2. Alteraciones funcionales

Además de los cambios en la composición microbiana, se observan alteraciones funcionales relevantes. La capacidad de la microbiota para sintetizar vitaminas del grupo B y aminoácidos esenciales se encuentra disminuida en pacientes sépticos, afectando tanto el estado nutricional como la regulación de la respuesta inflamatoria (Yang et al., 2024). Los metabolitos derivados de la microbiota intestinal, especialmente SCFA como butirato y propionato, desempeñan un papel crucial en la integridad de la barrera intestinal y en la modulación de la inflamación sistémica. La disminución de dichos ácidos en las heces se asocia con una mayor gravedad clínica y un incremento del riesgo de mortalidad (Long et al., 2023). Otros metabolitos, como el ácido indol-3-propiónico (IPA), ejercen efectos neuroprotectores en la sepsis asociada a encefalopatía al inhibir la activación del inflammasoma

NLRP3 y la secreción de IL-1 β en la microglía, probablemente mediante la vía del receptor AhR (Charitos et al., 2025; Fang et al., 2022). En conjunto, estos hallazgos evidencian que la disbiosis intestinal no solo modifica la composición microbiana, sino que también afecta las funciones metabólicas y de barrera, generando una respuesta inflamatoria desregulada y una mayor susceptibilidad a infecciones secundarias.

La pérdida de integridad epitelial favorece la translocación bacteriana y la endotoxemia sistémica, mecanismos que amplifican la inflamación y contribuyen a la disfunción multiorgánica característica de la sepsis. Condiciones como la desnutrición, la inmunosupresión, la atrofia mucosa, las enfermedades intestinales o la nutrición parenteral prolongada actúan como factores predisponentes al deterioro de la barrera intestinal (Charitos et al., 2025). En este contexto, la microbiota intestinal se reconoce como un modulador clave en la progresión y gravedad del cuadro séptico, integrando los ejes metabólico, inmunológico y de barrera en la fisiopatología de la enfermedad.

La evidencia proveniente de modelos experimentales complementa estos hallazgos clínicos. En modelos murinos, la suplementación con SCFA, como butirato y propionato, reduce la inflamación sistémica, mejora la integridad de la barrera intestinal y aumenta la supervivencia durante la sepsis (Yang et al., 2024; Zaborin et al., 2020). Estos resultados sugieren que los metabolitos derivados de microbiota pueden influir directamente en la fisiopatología de la enfermedad y respaldan la hipótesis de que la restauración de la microbiota intestinal podría constituir una estrategia terapéutica efectiva.

En conjunto, los resultados revisados muestran que la sepsis provoca cambios profundos en la microbiota intestinal, caracterizados por pérdida de diversidad, predominio de patógenos oportunistas y disminución de comensales beneficiosos. Además, se observan alteraciones funcionales, incluyendo reducción de metabolitos esenciales y de la capacidad biosintética de vitaminas y aminoácidos. Estas modificaciones afectan la integridad de la barrera intestinal, facilitan la translocación bacteriana y promueven la inflamación sistémica, lo que se refleja en un aumento de la gravedad clínica y del riesgo de fallo multiorgánico. La evidencia experimental refuerza la idea de que la microbiota intestinal puede modular activamente la progresión de la sepsis y que intervenciones dirigidas a restaurarla, mediante prebióticos, probióticos, metabolitos o trasplante de microbiota fecal (FMT), podrían mejorar la evolución clínica de los pacientes sépticos (Charitos et al., 2025; Fang et al., 2022; Long et al., 2023; Yang et al., 2024).

4.2. Microbiota intestinal e inmunomodulación en sepsis: mecanismos de interacción con el sistema inmune

4.2.1. Alteraciones de la microbiota intestinal en sepsis

Cuando la sepsis irrumpe, el equilibrio entre el huésped y su microbiota intestinal se ve profundamente alterado. Lo que antes era un ecosistema cooperativo —una comunidad microbiana que mantenía el tono inmunológico y reforzaba las defensas del huésped— se transforma en un terreno inestable. La inflamación sistémica y el estrés oxidativo que acompañan al síndrome séptico alteran la arquitectura intestinal, rompiendo sus barreras físicas y químicas. En ese escenario, bacterias oportunistas como *Enterobacteriaceae* y *Staphylococcus spp.* encuentran la oportunidad de proliferar, mientras que los aliados habituales, *Bacteroides* y *Bifidobacterium spp.*, retroceden. Este desequilibrio microbiano conlleva una marcada pérdida de diversidad bacteriana (α -diversidad) y compromete la homeostasis inmunitaria del huésped (Parra-Llorca et al., 2023).

4.2.2. Impacto de la disbiosis sobre el sistema inmune

La interacción microbioma-sistema inmune se evidencia especialmente a nivel celular. La disbiosis intestinal asociada a sepsis afecta la función de los linfocitos T reguladores (Tregs), células críticas para mantener la tolerancia inmunológica y limitar la inflamación excesiva (Bongers et al., 2023; Lin et al., 2023). Las células centinelas del epitelio intestinal —macrófagos y células dendríticas— detectan el desequilibrio mediante receptores de reconocimiento de patrones y lanzan una señal de alarma que convoca a linfocitos y células asesinas naturales (NK).

En condiciones normales, la microbiota mantiene bajo control esa activación gracias a la producción de metabolitos como los SCFAs. Estos compuestos, procedentes de bacterias como *Lachnospiraceae* o *Bacteroidetes*, actúan como mediadores de paz: estimulan la diferenciación de linfocitos T reguladores (Tregs), promueven la liberación de interleucinas antiinflamatorias (como IL-10) y ayudan a sostener la tolerancia inmunológica. Sin SCFAs suficientes, los Tregs pierden fuerza y los linfocitos T efectores y las células NK ganan protagonismo. Las señales inflamatorias se amplifican, los niveles de IFN- γ aumentan y la inflamación deja de ser una herramienta de defensa para convertirse en un factor de daño.

4.2.3. Consecuencias clínicas de la desregulación inmunitaria

En este punto, el intestino deja de ser un órgano de contención y se convierte en un punto de fuga: la permeabilidad intestinal aumenta, las bacterias translocan hacia la circulación y la respuesta inmunitaria se desborda. Estudios en neonatos prematuros han evidenciado que la disminución de linfocitos T reguladores (Tregs) y de bacterias beneficiosas como *Bacteroides uniformis* y *Eubacterium eligens* se asocia con un incremento de patógenos intestinales y una mayor translocación bacteriana, fenómeno que promueve bacteriemia y exacerba la inflamación sistémica (Lin et al., 2023).

Este desequilibrio configura un círculo vicioso, en el cual la disbiosis intestinal intensifica la respuesta inflamatoria, compromete la regulación mediada por Tregs y favorece la progresión del cuadro séptico y la disfunción orgánica (Parra-Llorca et al., 2023).

El metabolismo bacteriano intestinal también ejerce una influencia decisiva sobre la actividad de las células inmunes. Los SCFAs y otros metabolitos derivados de la fermentación microbiana regulan la diferenciación de linfocitos T y macrófagos, modulando la producción de citoquinas y contribuyendo a contener la inflamación y proteger los tejidos frente al daño oxidativo, como ya antes se mencionó (Bongers et al., 2023). Sin embargo, la administración de antibióticos puede alterar este equilibrio, disminuyendo la abundancia de bacterias productoras de SCFAs —como *Lachnospiraceae* y *Eubacterium spp.*— y debilitando la activación de Tregs, lo que incrementa la susceptibilidad a la inflamación sistémica y al daño tisular (Parra-Llorca et al., 2023).

En estudios clínicos pediátricos, se ha observado que el aumento de patógenos intestinales como *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus mitis* y *Rhodococcus erythropolis* se correlaciona con niveles elevados de IFN- γ y activación de células NK, mientras que la reducción de bacterias beneficiosas se asocia con menor producción de IL-4 e IL-10 y un número reducido de Tregs circulantes (Lin et al., 2023). Estos hallazgos destacan la relación directa entre la composición microbiana y la regulación de células inmunes específicas, subrayando que la disbiosis intestinal contribuye a la desregulación inmune que caracteriza la sepsis.

4.2.4. Intervenciones terapéuticas: probióticos y simbióticos

El uso de probióticos emerge como una estrategia para restaurar la homeostasis inmunitaria, promoviendo la expansión de Tregs y el equilibrio entre citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Ensayos en neonatos han demostrado que simbióticos específicos pueden reducir el riesgo de infecciones graves y mortalidad, probablemente a través de la modulación de linfocitos T y macrófagos, aunque su aplicación clínica requiere precaución por el riesgo de bacteriemia en pacientes vulnerables (Parra-Llorca et al., 2023; Lin et al., 2023).

En conjunto, estos hallazgos consolidan la noción de que el microbioma intestinal actúa como un regulador crítico del sistema inmune en sepsis, modulando la actividad de linfocitos T reguladores, células NK y la producción de citoquinas, y que su alteración contribuye a la progresión de la enfermedad (figura 1). La integración de datos taxonómicos, metabolómicos e inmunológicos permite identificar biomarcadores de sepsis y abre la posibilidad de intervenciones terapéuticas dirigidas a restaurar la homeostasis inmunitaria y mejorar los resultados clínicos (Parra-Llorca et al., 2023; Bongers et al., 2023; Lin et al., 2023).

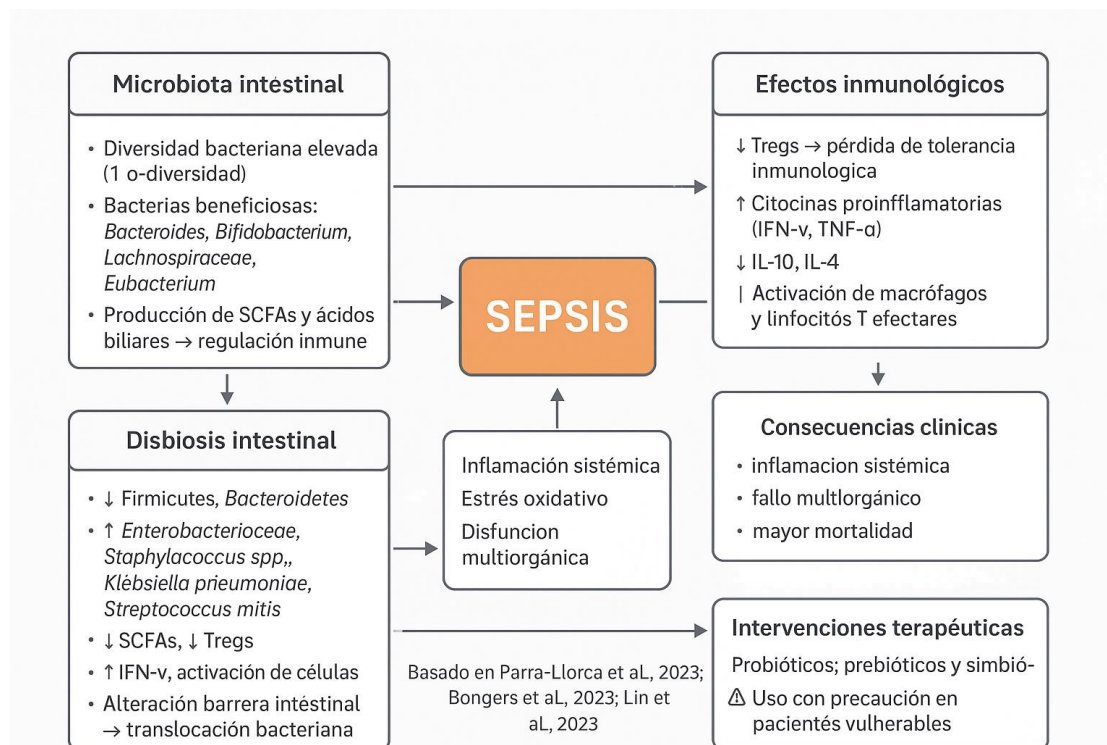


Figura 1. Interacción entre microbiota intestinal y sistema inmune en sepsis. Esquema conceptual que muestra cómo la disbiosis intestinal afecta la permeabilidad intestinal, la activación de linfocitos T reguladores (Tregs), células NK y la producción de citoquinas, así como el papel modulador de los metabolitos bacterianos (SCFAs). Elaboración propia basada en la evidencia de Parra-Llorca et al., 2023; Bongers et al., 2023; Lin et al., 2023.

4.3. Impacto de la terapia antibiótica sobre la microbiota intestinal y la evolución clínica de la sepsis

4.3.1. Alteraciones de la microbiota intestinal inducidas por antibióticos

En estudios realizados con modelos de ratones tratados con antibióticos, se observó un marcado aumento en la abundancia familiar de *Enterobacteriaceae*, un hallazgo asociado con un pronóstico desfavorable en diversas enfermedades. Por el contrario, los ratones que recibieron FMT o SCFA mostraron una reducción significativa de *Enterobacteriaceae*. Asimismo, las bacterias productoras de SCFA, como *Allobaculum* y *Bacteroides*, fueron considerablemente menos abundantes en el grupo tratado únicamente con antibióticos (ANC) en comparación con los grupos tratados con FMT y SCFA.

Los estudios revisados coinciden en que la sepsis induce alteraciones profundas en la microbiota intestinal, efectos que se ven potenciados por la administración intensiva de antibióticos durante la fase aguda. Lou et al. (2023) demostraron que la exposición prolongada a terapias antibióticas de amplio espectro provoca una pérdida significativa de diversidad microbiana, acompañada de una disminución de bacterias comensales esenciales, como *Bacteroides uniformis*, *Eubacterium eligens* y miembros del género *Lachnospiraceae*. Esta disbiosis se asocia con una reducción de metabolitos bacterianos con función inmunorreguladora, particularmente SCFAs, fundamentales para la homeostasis intestinal y la modulación del sistema inmune.

4.3.2. Consecuencias funcionales de la disbiosis

Diversos estudios basados en secuenciación de alto rendimiento del ARNr 16S han permitido caracterizar la composición de la microbiota intestinal tras la inducción de sepsis. Se ha observado que cuatro días de gavage con antibióticos generan un desequilibrio marcado en la flora intestinal, registrándose en algunos modelos experimentales un daño intestinal más severo en el grupo ANC. Además, la abundancia relativa de *Bacteroides* y *Firmicutes* disminuye significativamente tras la administración de antibióticos, pero tiende a aumentar tras intervenciones con FMT y SCFA. Estas bacterias, colonizadoras predominantes del intestino grueso, fermentan la fibra dietética y son los principales productores de butirato, un metabolito fundamental para la integridad y función intestinal (Lou et al., 2023).

Por otro lado, la gavaje antibiótica indujo un incremento en la abundancia relativa de *Proteobacteria*, grupo que incluye numerosas bacterias patógenas gramnegativas con lipopolisacáridos, como *Escherichia coli*. La secuenciación mostró que *Escherichia-Shigella* aumentó significativamente en el intestino de los ratones tratados con antibióticos, microorganismo caracterizado por la invasión y destrucción epitelial del colon. Se ha sugerido que el aumento de *Enterobacteriaceae* intestinales contribuye al empeoramiento de la sepsis y al desarrollo de complicaciones sistémicas, incluyendo infarto cerebral e inflamación (Shah et al., 2021; Lou et al., 2023).

4.3.3. Intervenciones terapéuticas: trasplante de microbiota fecal (FMT) y ácidos grasos de cadena corta (SCFAs).

La administración de FMT y SCFA no solo incrementó la diversidad y abundancia de la microbiota, sino que también redujo de manera significativa la proporción de *Enterobacteriaceae*, sugiriendo un mecanismo de protección frente a la mortalidad por sepsis (figura 2). Estos hallazgos destacan el potencial de estas intervenciones para contrarrestar los efectos adversos de la terapia antibiótica sobre la microbiota intestinal

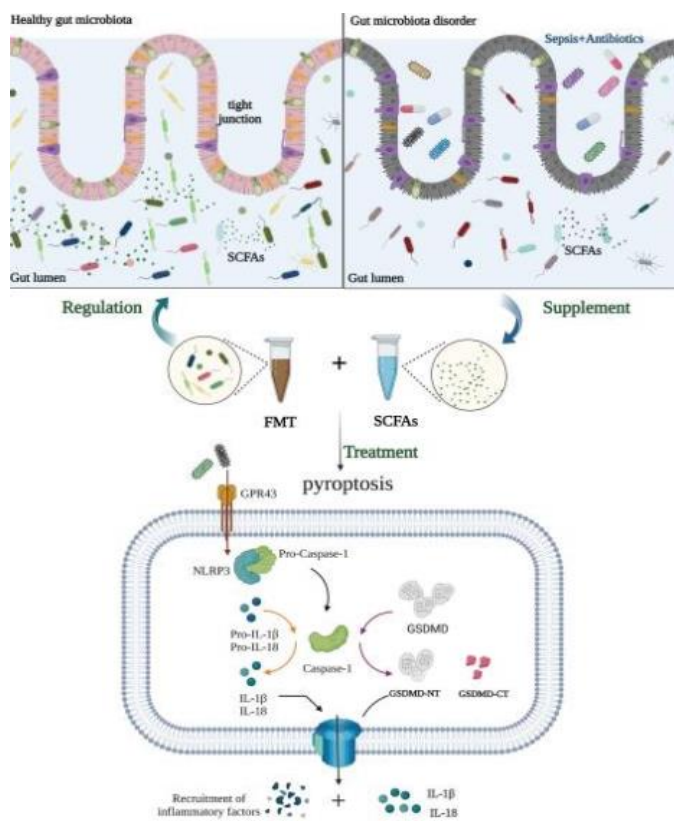


Figura 2

Figura 2. Potencial papel del trasplante de microbiota fecal (FMT) y los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) en la sepsis.

Durante la sepsis, el desequilibrio de la microbiota intestinal disminuye la producción de SCFAs y su unión al receptor GPR43, activando inflammasomas NLRP3, aumentando la liberación de IL-1 β e IL-18 y desencadenando piroptosis celular, lo que perpetúa la inflamación y el daño tisular. La FMT y los SCFAs restauran la microbiota dominante, aumentan la producción de metabolitos inmunomoduladores y limitan la inflamación y la piroptosis, contribuyendo a la protección frente a la sepsis.

(Adaptado de Lou et al., 2023; imagen creada con BioRender.com)

4.3.4. Evidencia clínica en humanos

La evidencia clínica respalda estos hallazgos: en pacientes adultos con infecciones recurrentes por *Clostridioides difficile*, la FMT no solo disminuyó la recurrencia de la infección, sino que también redujo el número y la diversidad de genes de resistencia a antibióticos en la microbiota intestinal (Shah et al., 2021). La FMT puede administrarse mediante cápsulas orales, colonoscopia o sondas nasogástricas/nasoduodenales, y la selección de donantes saludables es crucial para minimizar riesgos, tales como la transmisión de organismos multirresistentes. Aunque la terapia es generalmente segura, se han reportado eventos adversos leves, como diarrea o molestias abdominales, y casos excepcionales de bacteriemia (Shah et al., 2021).

En conjunto, los resultados obtenidos en modelos animales y humanos sugieren que la FMT puede desempeñar un papel protector en la sepsis al restaurar la diversidad microbiana, mejorar la producción de metabolitos inmunomoduladores y reducir la colonización por bacterias patógenas u oportunistas. Por lo tanto, el FMT se perfila como una estrategia complementaria prometedora para contrarrestar los efectos adversos de la terapia antibiótica sobre la microbiota intestinal y, potencialmente, mejorar la evolución clínica de pacientes sépticos (Lou et al., 2023; Shah et al., 2021; Muñoz et al., 2024).

5. Discusión:

La evidencia revisada confirma que la microbiota intestinal constituye un modulador central en la fisiopatología de la sepsis, influyendo tanto en la progresión de la enfermedad como en su resolución. Los hallazgos obtenidos muestran que los pacientes sépticos presentan una disbiosis marcada, caracterizada por pérdida de diversidad bacteriana y predominio de patógenos oportunistas como *Enterococcus spp* y Enterobacteriaceae. Esta alteración se

asocia a mayor gravedad clínica, incremento del puntaje SOFA y riesgo de fallo multiorgánico, lo que respalda la hipótesis de que la composición microbiana intestinal puede funcionar como un marcador pronóstico en sepsis (X. Long et al., 2023; Zaborin et al., 2020).

Los cambios funcionales de la microbiota también resultan relevantes. La disminución de metabolitos como SCFAs, vitaminas del grupo B y ácido indol-3-propiónico compromete la integridad de la barrera intestinal, facilita la translocación bacteriana y exacerba la inflamación sistémica. Estos resultados concuerdan con estudios experimentales que muestran que la suplementación con SCFAs mejora la supervivencia y reduce la inflamación en modelos murinos de sepsis, evidenciando que los metabolitos microbianos participan activamente en la regulación de la respuesta inflamatoria y en la preservación de la homeostasis intestinal (Yang et al., 2024; Charitos et al., 2025). Por lo tanto, la disbiosis intestinal no debe considerarse únicamente como consecuencia del estado crítico, sino también como un factor que puede amplificar la respuesta inflamatoria y afectar la evolución clínica del paciente.

En relación con la interacción entre microbiota y sistema inmune, los estudios revisados confirman que la disbiosis altera la función de linfocitos T reguladores, células NK y la producción de citoquinas, promoviendo un estado de hiperrespuesta inflamatoria seguido de inmunoparálisis. La pérdida de bacterias productoras de SCFAs disminuye la activación de Tregs y favorece la inflamación sistémica, configurando un círculo vicioso que perpetúa la disfunción orgánica. Estos hallazgos refuerzan la relevancia del eje intestino-inmunidad como un determinante de la evolución clínica en sepsis y resaltan la necesidad de explorar estrategias terapéuticas que modulen este eje, como probióticos, simbióticos y FMT (Parra-Llorca et al., 2023; Bongers et al., 2023; Lin et al., 2023).

El impacto de la terapia antibiótica sobre la microbiota intestinal constituye otro aspecto crítico. Si bien los antibióticos son esenciales para el control de la infección, su administración intensiva produce una pérdida significativa de diversidad microbiana y favorece la colonización por patógenos oportunistas, incrementando el riesgo de infecciones secundarias y complicaciones asociadas a sepsis. La evidencia derivada de modelos animales y estudios clínicos sugiere que intervenciones como el FMT o la suplementación con SCFAs pueden contrarrestar estos efectos, restaurando la diversidad microbiana, promoviendo la producción de metabolitos inmunomoduladores y reduciendo la colonización por bacterias patógenas (Lou et al., 2023; Shah et al., 2021; Muñoz et al., 2024). Estos hallazgos respaldan

la hipótesis de que la preservación y restauración de la microbiota intestinal pueden mejorar la evolución clínica de los pacientes sépticos y reducir la morbilidad asociada a tratamientos antibióticos prolongados.

En conjunto, los resultados revisados muestran un panorama coherente que integra cambios en la composición microbiana, alteraciones funcionales y modulaciones inmunitarias. La evidencia sugiere que la microbiota intestinal no solo refleja el estado de la enfermedad, sino que también participa activamente en la modulación de la respuesta inmune y en la determinación del pronóstico. Esto tiene implicaciones clínicas relevantes: la evaluación de la microbiota podría servir como biomarcador pronóstico y la intervención dirigida a restaurar su equilibrio representa una estrategia terapéutica emergente que merece mayor exploración en estudios clínicos controlados.

No obstante, se deben considerar ciertas limitaciones. Gran parte de la evidencia disponible proviene de estudios observacionales y modelos animales, por lo que la extrapolación a la población humana requiere cautela. Además, la heterogeneidad de los diseños experimentales, la diversidad de regímenes antibióticos y la variabilidad individual del microbioma dificultan la generalización de los resultados. Estudios futuros deben centrarse en ensayos clínicos controlados que integren análisis taxonómicos y funcionales del microbioma, evaluando no solo la composición, sino también la actividad metabólica y su interacción con la respuesta inmunitaria del huésped.

En síntesis, la revisión evidencia la importancia de considerar la microbiota intestinal como un componente integral del abordaje clínico de la sepsis, reconociéndola como modulador de la respuesta inmune, marcador pronóstico y potencial diana terapéutica. La integración de estrategias de preservación o restauración de la microbiota, junto con el tratamiento antimicrobiano convencional, podría abrir nuevas vías para mejorar los resultados clínicos y reducir la mortalidad asociada a esta enfermedad crítica.

6. Conclusión:

La evidencia revisada confirma que la microbiota intestinal juega un papel central y multifacético en la fisiopatología de la sepsis, trascendiendo su función de mero indicador del estado de enfermedad. La alteración de su composición, caracterizada por la pérdida de diversidad bacteriana y el predominio de patógenos oportunistas como *Enterococcus* spp. y

Enterobacteriaceae, se asocia a mayor gravedad clínica y mayor riesgo de complicaciones, lo que posiciona al microbioma como un posible marcador pronóstico de relevancia clínica.

Más allá de los cambios taxonómicos, las alteraciones funcionales de la microbiota — incluyendo la disminución de metabolitos inmunomoduladores como los SCFA y vitaminas esenciales— evidencian cómo las interacciones entre huésped y microbioma influyen directamente en la regulación de la respuesta inmune y en la integridad de la barrera intestinal. Estos hallazgos sugieren que la disbiosis no es solo consecuencia de la sepsis, sino un factor activo que puede amplificar la inflamación y la disfunción orgánica, generando un ciclo que perpetúa la gravedad clínica.

El impacto de la terapia antibiótica sobre la diversidad microbiana resalta la necesidad de estrategias complementarias que preserven o restauren el equilibrio del microbioma. Intervenciones como probióticos, simbióticos o FMT emergen como enfoques prometedores capaces de modular la respuesta inmune, reducir la colonización por patógenos oportunistas y mejorar la evolución clínica.

En conjunto, esta revisión contribuye a consolidar la evidencia sobre la microbiota como un componente integral en la sepsis, no solo como marcador pronóstico sino también como diana terapéutica emergente. La integración de la microbiota en los enfoques clínicos promueve una visión más holística del manejo del paciente crítico, estimulando la investigación de intervenciones dirigidas a restaurar su equilibrio y, con ello, mejorar los resultados clínicos y reducir la mortalidad. Este trabajo refuerza la idea de que la comprensión de la dinámica microbiana y su interacción con el sistema inmunológico constituye un paso clave hacia un abordaje más personalizado, eficiente y basado en evidencia en sepsis.

7.Bibliografía:

1. Adelman, M. W., Woodworth, M. H., Langelier, C., Busch, L. M., Kempker, J. A., Kraft, C. S., & Martin, G. S. (2020). The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis. *Critical Care*, 24(1), 278. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02989-1>
2. Belvonicikova, P., Maronek, M., & Gardlik, R. (2022). Gut dysbiosis and fecal microbiota transplantation in autoimmune diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10729. <https://doi.org/10.3390/ijms231810729>
3. Bongers, K. S., Chanderraj, R., Woods, R. J., McDonald, R. A., Adame, M. D., Falkowski, N. R., Brown, C. A., Baker, J. M., Winner, K. M., Fergle, D. J., Hinkle, K. J., Standke, A. K., Vendrov, K. C., Young, V. B., Stringer, K. A., Sjoding, M. W., & Dickson, R. P. (2023). The gut microbiome modulates body temperature both in sepsis and health. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 207(8), 1030–1041. <https://doi.org/10.1164/rccm.202201-0161OC>
4. Bosco, N., & Noti, M. (2021). The aging gut microbiome and its impact on host immunity. *Genes and Immunity*, 22(5–6), 289–303. <https://doi.org/10.1038/s41435-021-00126-8>
5. Burr, A. H. P., Bhattacharjee, A., & Hand, T. W. (2020). Nutritional modulation of the microbiome and immune response. *Journal of Immunology*, 205(6), 1479–1487. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000419>
6. Chalupova, M., Horak, J., Kramna, L., Nalos, L., Stengl, M., Chudejova, K., Kraftova, L., Cinek, O., Klein, P., Matejovic, M., & Hrabak, J. (2022). Gut microbiome diversity of porcine peritonitis model of sepsis. *Scientific Reports*, 12(1), 17430. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21079-6>
7. Charitos, I. A., Scacco, S., Cotoia, A., Castellaneta, F., Castellana, G., Pasqualotto, F., Venneri, M., Ferrulli, A., Aliani, M., Santacroce, L., & Carone, M. (2025). Intestinal microbiota dysbiosis role and bacterial translocation as a factor for septic risk. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(5), 2028. <https://doi.org/10.3390/ijms26052028>
8. Dréno, B., Dagnelie, M. A., Khammari, A., & Corvec, S. (2020). The skin microbiome: A new actor in inflammatory acne. *American Journal of Clinical Dermatology*, 21(Suppl 1), 18–24. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00531-1>

9. Ethridge, A. D., Bazzi, M. H., Lukacs, N. W., & Huffnagle, G. B. (2021). Interkingdom communication and regulation of mucosal immunity by the microbiome. *Journal of Infectious Diseases*, 223(12 Suppl 2), S236–S240. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa748>
10. Fang, H., Wang, Y., Deng, J., Zhang, H., Wu, Q., He, L., Xu, J., Shao, X., Ouyang, X., He, Z., Zhou, Q., Wang, H., Deng, Y., & Chen, C. (2022). Sepsis-induced gut dysbiosis mediates the susceptibility to sepsis-associated encephalopathy in mice. *mSystems*, 7(3), e0139921. <https://doi.org/10.1128/msystems.01399-21>
11. Fusco, W., Lorenzo, M. B., Cintoni, M., Porcari, S., Rinninella, E., Kaitsas, F., Lener, E., Mele, M. C., Gasbarrini, A., Collado, M. C., Cammarota, G., & Ianiro, G. (2023). Short-chain fatty-acid-producing bacteria: Key components of the human gut microbiota. *Nutrients*, 15(9), 2211. <https://doi.org/10.3390/nu15092211>
12. Gai, X., Wang, H., Li, Y., Zhao, H., He, C., Wang, Z., & Zhao, H. (2021). Fecal microbiota transplantation protects the intestinal mucosal barrier by reconstructing the gut microbiota in a murine model of sepsis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 736204. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.736204>
13. Gómez-Duarte, O. G., & Ogra, P. L. (2022). Editorial: Impact of microbiome on gut mucosal immunity in health and disease. *Frontiers in Immunology*, 13, 1005156. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1005156>
14. Keskey, R., Cone, J. T., DeFazio, J. R., & Alverdy, J. C. (2020). The use of fecal microbiota transplant in sepsis. *Translational Research*, 226, 12–25. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.07.002>
15. Klingensmith, N. J., & Coopersmith, C. M. (2023). Gut microbiome in sepsis. *Surgical Infections*, 24(3), 250–257. <https://doi.org/10.1089/sur.2022.420>
16. Lin, X., Abdalla, M., Yang, J., Liu, L., Fu, Y., Zhang, Y., Yang, S., Yu, H., Ge, Y., Zhang, S., Kang, G., Dang, W., Jiang, Q., Wang, Y., & Gai, Z. (2023). Relationship between gut microbiota dysbiosis and immune indicator in children with sepsis. *BMC Pediatrics*, 23(1), 516. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04349-8>
17. Long, X., Mu, S., Zhang, J., Xiang, H., Wei, W., Sun, J., Kuang, Z., Yang, Y., Chen, Y., Zhao, H., Dong, Y., Yin, J., Zheng, H., & Song, Z. (2023). Global signatures of the microbiome and metabolome during hospitalization of septic patients. *Shock*, 59(5), 716–724. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002117>
18. Lou, X., Xue, J., Shao, R., Yang, Y., Ning, D., Mo, C., Wang, F., & Chen, G. (2023). Fecal microbiota transplantation and short-chain fatty acids reduce sepsis mortality by

- remodeling antibiotic-induced gut microbiota disturbances. *Frontiers in Immunology*, *13*, 1063543. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1063543>
19. Lu, Y., Yuan, X., Wang, M., He, Z., Li, H., Wang, J., & Li, Q. (2022). Gut microbiota influence immunotherapy responses: Mechanisms and therapeutic strategies. *Journal of Hematology & Oncology*, *15*(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01273-9>
 20. Mankowski, R. T., Laitano, O., Darden, D., Kelly, L., Munley, J., Loftus, T. J., Mohr, A. M., Efron, P. A., & Thomas, R. M. (2022). Sepsis-induced myopathy and gut microbiome dysbiosis: Mechanistic links and therapeutic targets. *Shock*, *57*(1), 15–23. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001843>
 21. Manos, J. (2022). The human microbiome in disease and pathology. *APMIS*, *130*(12), 690–705. <https://doi.org/10.1111/apm.13225>
 22. Miller, W. D., Keskey, R., & Alverdy, J. C. (2021). Sepsis and the microbiome: A vicious cycle. *Journal of Infectious Diseases*, *223*(12 Suppl 2), S264–S269. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa682>
 23. Muñoz, K. A., Ulrich, R. J., Vasani, A. K., Sinclair, M., Wen, P. C., Holmes, J. R., Lee, H. Y., Hung, C. C., Fields, C. J., Tajkhorshid, E., Lau, G. W., & Hergenrother, P. J. (2024). A Gram-negative-selective antibiotic that spares the gut microbiome. *Nature*, *630*(8016), 429–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07502-0>
 24. Parra-Llorca, A., Pinilla-Gonzalez, A., Torrejón-Rodríguez, L., Lara-Cantón, I., Kuligowski, J., Collado, M. C., Gormaz, M., Aguar, M., Vento, M., Serna, E., & Cernada, M. (2023). Effects of sepsis on immune response, microbiome and oxidative metabolism in preterm infants. *Children*, *10*(3), 602. <https://doi.org/10.3390/children10030602>
 25. Scher, J. U., Nayak, R., & Clemente, J. C. (2025). Microbiome research in autoimmune and immune-mediated inflammatory diseases: Lessons, advances and unmet needs. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *84*(1), 9–13. <https://doi.org/10.1136/ard-2024-225735>
 26. Shah, T., Baloch, Z., Shah, Z., Cui, X., & Xia, X. (2021). The intestinal microbiota: Impacts of antibiotics therapy, colonization resistance, and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(12), 6597. <https://doi.org/10.3390/ijms22126597>
 27. Singh, A., Alexander, S. G., & Martin, S. (2023). Gut microbiome homeostasis and the future of probiotics in cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1114499. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1114499>

28. Song, W., Wang, Y., Li, G., Xue, S., Zhang, G., Dang, Y., & Wang, H. (2023). Modulating the gut microbiota is involved in the effect of low-molecular-weight Glycyrrhiza polysaccharide on immune function. *Gut Microbes*, *15*(2), 2276814. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2276814>
29. Su, X., Gao, Y., & Yang, R. (2022). Gut microbiota-derived tryptophan metabolites maintain gut and systemic homeostasis. *Cells*, *11*(15), 2296. <https://doi.org/10.3390/cells11152296>
30. Sun, S., Wang, D., Dong, D., Xu, L., Xie, M., Wang, Y., Ni, T., Jiang, W., Zhu, X., Ning, N., Sun, Q., Zhao, S., Li, M., Chen, P., Yu, M., Li, J., Chen, E., Zhao, B., Peng, Y., & Mao, E. (2023). Altered intestinal microbiome and metabolome correspond to the clinical outcome of sepsis. *Critical Care*, *27*(1), 127. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04412-x>
31. Wiersinga, W. J., & van der Poll, T. (2022). Immunopathophysiology of human sepsis. *EBioMedicine*, *86*, 104363. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104363>
32. Wiertsema, S. P., van Berghenhenegouwen, J., Garssen, J., & Knippels, L. M. J. (2021). The interplay between the gut microbiome and the immune system in the context of infectious diseases throughout life and the role of nutrition in optimizing treatment strategies. *Nutrients*, *13*(3), 886. <https://doi.org/10.3390/nu13030886>
33. Yang, S., Guo, J., Kong, Z., Deng, M., Da, J., Lin, X., Peng, S., Fu, J., Luo, T., Ma, J., Yin, H., Liu, L., Liu, J., Zha, Y., Tan, Y., & Zhang, J. (2024). Causal effects of gut microbiota on sepsis and sepsis-related death: Insights from genome-wide Mendelian randomization, single-cell RNA, bulk RNA sequencing, and network pharmacology. *Journal of Translational Medicine*, *22*(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04835-8>
34. Zaborin, A., Smith, D., Garfield, K., Quensen, J., Shakhsher, B., Kade, M., Read, A., Hossain, T., Wolf, A., Zaborina, O., Alverdy, J., & Lin, J. (2016). Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *The ISME Journal*, *10*(6), 1344–1356. <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.207>