

Nota de clase

Microbiota y quimioterapia intensiva en la leucemia mieloide aguda: Abordajes clínicos alternativos para mitigar la disbiosis bacteriana.

Microbiota and intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: Alternative clinical approaches to mitigate bacterial dysbiosis.

Justo Alejandro Porras-Torres^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Justo Alejandro Porras Torres
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0004-9476-1448>
Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).
E-mail: justo.porras@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

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

RECIBIDO: 05 de junio de 2025.

ACEPTADO: 15 de septiembre de 2025.

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de la literatura con el fin de analizar diferentes terapias alternativas para atenuar la disbiosis de la microbiota intestinal durante el tratamiento con quimioterapia intensiva en pacientes con leucemia mieloide aguda. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed con el propósito de recopilar información actualizada, utilizando como palabras clave leucemia mieloide aguda, quimioterapia, microbiota, disbiosis y terapias complementarias. Se excluyeron los artículos que no estuvieran disponibles en idioma inglés o español y se limitó la inclusión a aquellos desarrollados en los últimos años. La literatura revisada evidenció la existencia de terapias alternativas efectivas para disminuir la disbiosis bacteriana, como la desescalada de antibióticos, el uso de carbón activado oral, las betalactamasas exógenas y el trasplante de microbiota fecal; sin embargo, se resalta la necesidad de realizar estudios longitudinales a nivel local que permitan profundizar en estos hallazgos.

Palabras clave: Leucemia mieloide aguda, quimioterapia, microbiota, disbiosis, terapias complementarias.

ABSTRACT

The aim of this study was to conduct a literature review in order to analyze different alternative therapies to attenuate intestinal microbiota dysbiosis during intensive chemotherapy treatment in patients with acute myeloid leukemia. To this end, a bibliographic search was carried out in the PubMed database to gather up-to-date information, using the keywords acute myeloid leukemia, chemotherapy, microbiota, dysbiosis, and complementary therapies. Articles not available in English or Spanish were excluded, and inclusion was limited to those published in recent years. The reviewed literature demonstrated the existence of effective alternative therapies to reduce bacterial dysbiosis, such as antibiotic de-escalation, the use of oral activated charcoal, exogenous beta-lactamases, and fecal microbiota transplantation; however, the need for longitudinal studies at the local level is emphasized in order to further explore these findings.

Key words: Acute myeloid leukemia, chemotherapy, microbiota, dysbiosis, complementary therapies.

Porras-Torres JA. Microbiota y quimioterapia intensiva en la leucemia mieloide aguda: Abordajes clínicos alternativos para mitigar la disbiosis bacteriana. *Salutem Scientia Spiritus* 2025; 11(3):105-111.



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

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

INTRODUCCIÓN

En el tratamiento de la leucemia mieloide aguda existen múltiples modalidades terapéuticas; entre ellas se destaca la quimioterapia intensiva por sus propiedades curativas y de inducción de remisión. Sin embargo, esta terapia se asocia a complicaciones como toxicidad orgánica e infecciones, las cuales resultan relevantes para la recuperación del paciente.^{1,2} Las principales razones de estas complicaciones se relacionan con la inmunosupresión y el daño de las barreras naturales del huésped, como la barrera mucosa, la cual en condiciones normales impide el ingreso de microorganismos infecciosos.^{1,2}

Una vez realizado el diagnóstico de LMA, el paciente puede ser sometido a esquemas de quimioterapia de alta o baja intensidad, según las dosis administradas.³ El tratamiento de alta intensidad, por su parte, ofrece mejores resultados en términos de recuperación; no obstante, se asocia a mayores tasas de efectos adversos, como la aparición de cuadros infecciosos.³

Los tejidos afectados con mayor severidad durante la terapia intensiva son las células hematopoyéticas y las células epiteliales del tracto gastrointestinal, es decir, aquellas con una tasa de recambio más alta, lo que genera manifestaciones comunes como la neutropenia y la mucositis.⁴ El daño producido en las barreras mucosas permite el aumento de la translocación microbiana al torrente sanguíneo, lo que, en el contexto de inmunosupresión del paciente, facilita desenlaces adversos como la sepsis e incluso la muerte, además de una mayor penetración sistémica de la quimioterapia.⁴ Por lo tanto, la homeostasis del sistema conformado por la microbiota, la barrera mucosa y el sistema inmunitario del huésped es fundamental para la recuperación y el seguimiento de los pacientes sometidos a este tipo de terapias.⁴ Por esta razón, la interacción entre la microbiota y los medicamentos utilizados contra la leucemia debe considerarse durante el tratamiento y seguimiento de los pacientes con LMA, dado que su intervención en la disbiosis se relaciona con la prevención de efectos adversos locales, infecciones graves e incluso con la eficacia de la quimioterapia.⁴

El presente artículo de revisión tiene como objetivo describir el papel de la homeostasis de la microbiota, la barrera mucosa y el sistema inmunitario en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, con el fin de atenuar las complicaciones derivadas de la quimioterapia intensiva.⁵

METODOLOGÍA

Para cumplir con el objetivo planteado, se realizó una búsqueda de literatura en la base de datos Medline con el fin de recopilar información actualizada, utilizando palabras clave como leucemia mieloide aguda, quimioterapia, microbiota, disbiosis y terapias

complementarias. Para refinar la búsqueda se emplearon conectores booleanos como *AND* y *OR*; además, se excluyeron artículos que no estuvieran disponibles en idioma inglés o español y se limitó su inclusión a aquellos desarrollados en los últimos años. Se optó por esta base de datos debido a su amplia cobertura en el área médica y su aceptación dentro de la comunidad científica.

GENERALIDADES

Leucemia mieloide aguda (LMA)

La leucemia mieloide aguda es un trastorno clonal maligno caracterizado por la proliferación clonal de blastos mieloides, asociado a un bloqueo en la diferenciación celular, lo que ocasiona alteraciones en la hematopoyesis y resulta en citopenias altamente mortales y dependencia transfusional.⁶

La LMA puede presentarse en todas las edades; sin embargo, el promedio de edad al momento del diagnóstico oscila entre los 55 y 68 años.⁷ La supervivencia global a cinco años resulta preocupante, siendo de aproximadamente 30% en adultos y descendiendo a 5-10% en pacientes de edad avanzada.^{8,9}

Se trata de una enfermedad heterogénea, en la cual se pueden identificar mutaciones somáticas en el 97,3% de los casos. Mediante secuenciación dirigida se han identificado mutaciones diagnósticas en genes como FLT3, NPM1, KIT, CEBPA y TP53.¹⁰ Asimismo, la secuenciación masiva ha permitido descubrir otras mutaciones en genes como DNMT3A e IDH.¹⁰ Por lo tanto, la LMA se encuentra parcialmente asociada a una predisposición germinal subyacente, lo que permite reconocerla como una neoplasia hematológica hereditaria.⁷

Microbiota

El descubrimiento de la microbiota se remonta a principios del siglo XX, con la identificación de una gran cantidad de microorganismos, como bacterias, levaduras y virus, que coexisten en diferentes partes del organismo humano, incluyendo el intestino, la piel, el pulmón y la cavidad oral.¹¹

La microbiota se define como el conjunto de microorganismos vivos que habitan en un entorno determinado. Es importante diferenciar este término del microbioma, el cual hace referencia al conjunto de genomas de todos los microorganismos presentes en dicho entorno, incluyendo además elementos estructurales microbianos, metabolitos y condiciones ambientales, lo que representa un espectro más amplio en comparación con la microbiota.¹²

La composición de la microbiota varía según la región anatómica en la que se encuentre, siendo la microbiota intestinal la más relevante para el mantenimiento de la salud, ya que participa en

la fermentación de alimentos, la protección frente a patógenos, la estimulación del sistema inmunitario y la producción de vitaminas.^{13,14}

Quimioterapia intensiva en leucemia mieloide aguda

La elección del tratamiento en la LMA es variable y depende de múltiples factores, como la edad, las comorbilidades, la reserva medular, el estado funcional y las características citogenéticas y moleculares.^{6,15}

La quimioterapia constituye la terapia de inducción intensiva en el manejo de los pacientes con LMA.⁶ El esquema más utilizado a nivel internacional consiste en la administración de citarabina durante siete días y una antraciclina durante tres días, conocido como esquema 7+3.^{6,16,17} A pesar de la existencia de variantes o tratamientos alternativos, ninguno ha logrado superar la eficacia del tratamiento convencional.^{6,16,17}

CORRELACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LOS PROCESOS INFECCIOSOS EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA

La microbiota intestinal es fundamental para el mantenimiento de la salud del huésped y se encuentra directamente relacionada con la modulación del sistema inmunitario y la regulación de la hematopoyesis. Su alteración puede generar una respuesta ineficiente frente a procesos inflamatorios e infecciosos, aumentando la susceptibilidad a infecciones.^{8,18}

La neutropenia febril representa una de las complicaciones más comunes asociadas a la LMA y constituye un signo temprano de sepsis, ocurriendo en más del 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas que desarrollan neutropenia.¹⁹ Esta inmunosupresión se intensifica durante el tratamiento con quimioterapia intensiva, ya que la disbiosis bacteriana afecta la regulación del sistema inmunitario y la hematopoyesis.¹⁹ Dado que la microbiota regula el microambiente de la médula ósea, tejido clave para la hematopoyesis, sus alteraciones pueden empeorar el estado infeccioso del paciente.¹⁹

La microbiota intestinal también contribuye al mantenimiento de la barrera mucosa del huésped, proporcionando estimulación tónica al epitelio intestinal y favoreciendo la función protectora de la permeabilidad intestinal, lo que evita la translocación microbiana al torrente sanguíneo.¹ Por esta razón, resulta fundamental prevenir sus alteraciones, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, ya que estas incrementan el riesgo de sepsis y muerte.^{1,20}

Algunas bacterias adherentes a la mucina, como *Clostridium* del grupo XIV, producen ácidos grasos de cadena corta que

actúan como protectores de la barrera intestinal y generan una respuesta antiinflamatoria, favoreciendo la protección frente a la translocación bacteriana.¹ La estabilidad de esta barrera mucosa también contribuye a prevenir el aumento de la toxicidad de la quimioterapia en pacientes con LMA.¹

FACTORES DESENCADENANTES DE LA DISBIOSIS EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA

Entre los tratamientos utilizados en pacientes con LMA se incluyen la quimioterapia intensiva y la profilaxis antibiótica. No obstante, la quimioterapia puede generar un efecto mielosupresor prolongado y daño epitelial intestinal, favoreciendo una mayor aparición de complicaciones infecciosas.¹ Las alteraciones que conducen a la disbiosis de la microbiota intestinal pueden relacionarse con los siguientes factores:

Antibióticos

Los antibióticos, al formar parte del tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes con LMA, constituyen el principal desencadenante de la disbiosis de la microbiota intestinal, generando complicaciones inmunológicas y aumentando la predisposición a infecciones.^{21,22} Además, se han descrito infecciones del torrente sanguíneo posteriores a la terapia antileucémica intensiva.²³

El impacto sobre el microbioma intestinal varía según la clase de antibiótico utilizada.²⁴ En el caso de la levofloxacina, se ha observado una menor tendencia a disminuir la diversidad del microbioma intestinal en comparación con los betalactámicos de amplio espectro, lo que podría orientar la selección del antibiótico profiláctico en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva para LMA.²⁴

Nutrición

Aunque los antibióticos representan la principal causa de disbiosis de la microbiota intestinal en pacientes con LMA, no constituyen el único factor implicado.²⁵ La quimioterapia intensiva suele generar dificultades en la alimentación, lo que reduce la ingesta de fibra y otros nutrientes beneficiosos para la microbiota intestinal.²⁵ Esta deficiencia compromete la integridad de la barrera intestinal y facilita la aparición de infecciones.^{26,27} Se ha descrito que la compensación de esta deficiencia nutricional mediante nutrición enteral puede aportar beneficios, como el aumento de la diversidad microbiana y la disminución de bacterias patógenas, incluyendo *Proteobacteria* y *Enterococcus*.²⁸

Quimioterapia y otros fármacos

La quimioterapia puede ocasionar un alto grado de disbiosis y generar daño en la barrera intestinal, intensificando las alteracio-

nes inmunológicas y favoreciendo la aparición de infecciones.^{29,30} Algunos medicamentos no antibióticos también pueden presentar actividad antimicrobiana sobre la microbiota intestinal, incluyendo los inhibidores de la bomba de protones y los fármacos antipsicóticos comúnmente utilizados para el control de náuseas asociadas a la quimioterapia.^{31,32} Los inhibidores de la bomba de protones se han relacionado con una reducción de la diversidad microbiana y un aumento de microorganismos como *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Staphylococcus*.³³

APLICACIONES CLÍNICAS DIRIGIDAS A LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA PARA MITIGAR Y REVERTIR LAS ALTERACIONES DISBIÓTICAS

La prevención de complicaciones asociadas a la quimioterapia intensiva en pacientes con LMA radica, en parte, en el cuidado de la microbiota intestinal, tanto mediante su protección como su restauración. En este contexto, se han descrito diversas estrategias terapéuticas orientadas a prevenir o disminuir la disbiosis bacteriana.¹

Desescalada de antibióticos

Dado que los antibióticos constituyen la principal causa de disbiosis de la microbiota, también representan uno de los principales factores desencadenantes del daño microbiano y del aumento de complicaciones infecciosas. Por ello, la desescalada temprana de antibióticos de amplio espectro iniciados para el tratamiento empírico de la neutropenia febril podría atenuar las alteraciones inducidas en la microbiota.^{34,35}

El uso prolongado de carbapenémicos, por períodos mayores a 72 horas durante la quimioterapia intensiva para LMA, se ha asociado con una menor diversidad microbiana y un aumento de cuatro veces en el riesgo de infecciones durante los 90 días posteriores a la recuperación de neutrófilos.³⁶ La reducción del uso de carbapenémicos en la terapia empírica de la neutropenia febril podría disminuir las infecciones por *Enterococcus* resistente a la vancomicina en el torrente sanguíneo y reducir el tiempo de hospitalización, lo que consecuentemente disminuiría los costos de atención.³⁷

Carbón activo oral

El carbón activo oral puede ejercer un efecto protector en la microbiota intestinal durante el tratamiento antibiótico, ya que absorbe la fracción de estos fármacos que alcanza el intestino sin interferir con su acción terapéutica.³⁸⁻⁴⁰

El DAV132 es un producto que contiene carbón activado encapsulado y que, tras su ingestión, se libera en el íleon terminal, permitiendo eliminar los antibióticos residuales antes de que afecten

negativamente la microbiota del colon.⁴¹ Se ha demostrado que puede reducir hasta en un 99% la cantidad de antibióticos como el moxifloxacino en las heces, sin alterar sus niveles sanguíneos.⁴¹

Betalactamasas

Una estrategia alternativa para prevenir la destrucción de la microbiota intestinal por antibióticos consiste en la administración de betalactamasas, como la ribaxamasa, la cual degrada antibióticos betalactámicos intravenosos, como penicilinas o cefalosporinas.⁴² Su liberación en el intestino delgado proximal permite proteger la flora intestinal sin interferir con la acción del antibiótico.⁴² Asimismo, se ha descrito su asociación con la reducción de infecciones por *Clostridium difficile*.⁴³⁻⁴⁵ No obstante, cuando el antibiótico se administra por vía oral, la ribaxamasa puede interferir con su absorción.⁴³⁻⁴⁵

Trasplante de microbiota fecal (TMF)

El TMF consiste en la transferencia de una comunidad completa de microorganismos intestinales al paciente mediante diferentes vías de administración, como enema, colonoscopia, sondas nasales o cápsulas orales, con el objetivo de restablecer el microbioma alterado por el tratamiento. Esta intervención se ha asociado además con la eliminación de patógenos resistentes recurrentes. Asimismo, ha demostrado una alta eficacia en el tratamiento de infecciones por *Clostridium difficile*.⁴⁶⁻⁵¹

CONCLUSIONES

La leucemia mieloide aguda es un cáncer hematológico cuyo tratamiento principal es la quimioterapia intensiva, la cual representa un riesgo elevado de disbiosis intestinal y contribuye de manera significativa al desarrollo de complicaciones infecciosas, así como a la eficacia terapéutica. La interacción entre la microbiota, la barrera mucosa y el sistema inmunitario resulta crucial para mantener la homeostasis del paciente, especialmente en el contexto de inmunosupresión severa, donde intervienen factores externos como el uso de antibióticos, la nutrición deficiente, la quimioterapia y otros fármacos no antibióticos que alteran de forma significativa la composición microbiana y favorecen la disbiosis, debilitando las defensas naturales del organismo.

En este contexto, han surgido diversas estrategias dirigidas a proteger y restaurar la microbiota intestinal, entre las que se incluyen la desescalada de antibióticos, el uso de carbón activo oral, las betalactamasas exógenas y el trasplante de microbiota fecal. Estas estrategias representan un enfoque prometedor para reducir la toxicidad, prevenir infecciones y mejorar los desenlaces clínicos en pacientes con LMA. La comprensión y aplicación clínica de estas herramientas podría generar un cambio sustancial en el manejo integral de la quimioterapia intensiva en la LMA.

Esta revisión de la literatura subraya la importancia de continuar investigando este enfoque clínico para la prevención y el tratamiento de la disbiosis de la microbiota intestinal inducida por la quimioterapia intensiva. Asimismo, se recomienda el desarrollo de estudios longitudinales que permitan analizar la interacción entre la microbiota intestinal, la quimioterapia intensiva y los tratamientos emergentes, con el fin de orientar estrategias de prevención y tratamiento más personalizadas y efectivas.

REFERENCIAS

- Rashidi A, Weisdorf DJ. Microbiota-based approaches to mitigate infectious complications of intensive chemotherapy in patients with acute leukemia. *Transl Res.* 2020; 220:167-81. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.03.011.
- Kantarjian HM, Kadia TM, DiNardo CD, Welch MA, Ravandi F. Acute myeloid leukemia: Treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach. *Cancer.* 2021; 127(8):1186-207. DOI: 10.1002/cncr.33477.
- Forsberg M, Konopleva M. AML treatment: conventional chemotherapy and emerging novel agents. *Trends Pharmacol Sci.* 2024; 45(5):430-48. DOI: 10.1016/j.tips.2024.03.005.
- Sholl J, Sepich-Poore GD, Knight R, Pradeu T. Redrawing therapeutic boundaries: microbiota and cancer. *Trends Cancer.* 2022; 8(2):87-97. DOI: 10.1016/j.trecan.2021.10.008.
- Renga G, Nunzi E, Stincardini C, Pariano M, Puccetti M, Pieraccini G, *et al.* CPX-351 exploits the gut microbiota to promote mucosal barrier function, colonization resistance, and immune homeostasis. *Blood.* 2024; 143(16):1628-45. DOI: 10.1182/blood.2023021380.
- Strickland SA, Vey N. Diagnosis and treatment of therapy-related acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022; 171:103607. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103607.
- DiNardo CD, Erba HP, Freeman SD, Wei AH. Acute myeloid leukaemia. *Lancet.* 2023; 401(10393):2073-86. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00108-3.
- Salvestrini V, Conti G, D'Amico F, Cristiano G, Candela M, Cavo M, *et al.* Gut Microbiome as a Potential Marker of Hematologic Recovery Following Induction Therapy in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Cancer Med.* 2025; 14(3):e70501. DOI: 10.1002/cam4.70501.
- Ferrara F, Lessi F, Vitagliano O, Birkenghi E, Rossi G. Current Therapeutic Results and Treatment Options for Older Patients with Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel).* 2019; 11(2):224. DOI: 10.3390/cancers11020224.
- Kayser S, Levis MJ. The clinical impact of the molecular landscape of acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2023; 108(2):308-20. DOI: 10.3324/haematol.2022.280801.
- Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, *et al.* Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7(1):135. DOI: 10.1038/s41392-022-00974-4.
- Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS.* 2022; 130(12):690-705. DOI: 10.1111/apm.13225.
- Ruff WE, Greiling TM, Kriegl MA. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2020; 18(9):521-38. DOI: 10.1038/s41579-020-0367-2.
- Lu Y, Yuan X, Wang M, He Z, Li H, Wang J *et al.* Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies. *J Hematol Oncol.* 2022; 15(1):47. DOI: 10.1186/s13045-022-01273-9.
- Bhansali RS, Pratz KW, Lai C. Recent advances in targeted therapies in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol.* 2023; 16(1):29. DOI: 10.1186/s13045-023-01424-6.
- Liu H. Emerging agents and regimens for AML. *J Hematol Oncol.* 2021; 14(1):49. DOI: 10.1186/s13045-021-01062-w.
- Walti CS, Halpern AB, Xie H, Kiem ES, Chung EL, Schonhoff KG, *et al.* Infectious complications after intensive chemotherapy with CLAG-M versus 7+3 for AML and other high-grade myeloid neoplasms. *Leukemia.* 2023; 37(2):298-307. DOI: 10.1038/s41375-022-01786-9.
- Maschmeyer G, Bullinger L, Garcia-Vidal C, Herbrecht R, Maertens J, Menna P, *et al.* Infectious complications of targeted drugs and biotherapies in acute leukemia. Clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (IHS) and the European Leukemia Net (ELN). *Leukemia.* 2022; 36(5):1215-26. DOI: 10.1038/s41375-022-01556-7.
- Li Y, Zhang B, Jiang L, Cheng T, Cheng H, Qian P. Gut microbiota plays pivotal roles in benign and malignant hematopoiesis. *Blood Sci.* 2024; 6(4):e00200. DOI: 10.1097/BS9.0000000000000200.
- Wang R, Yang X, Liu J, Zhong F, Zhang C, Chen Y, *et al.* Gut microbiota regulates acute myeloid leukaemia via alteration of intestinal barrier function mediated by butyrate. *Nat Commun.* 2022; 13(1):2522. DOI: 10.1038/s41467-022-30240-8.
- Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, *et al.* Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol.* 2021; 44(7):519-35. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2021.01.009.
- McDonnell L, Gilkes A, Ashworth M, Rowland V, Harries TH, Armstrong D, *et al.* Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes.* 2021; 13(1):1-18. DOI: 10.1080/19490976.2020.1870402.
- Rashidi A, Kaiser T, Holtan SG, Rehman TU, Weisdorf DJ, Khoruts A, *et al.* Levaquin Gets a Pass. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(4):778-781. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.12.722.
- Ziegler M, Han JH, Landsburg D, Pegues D, Reese E, Gilmar C, *et al.* CDC Prevention Epicenters Program. Impact of Levofloxacin for the Prophylaxis of Bloodstream Infection on the Gut Microbiome in Patients With Hematologic Malignancy. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6(7):ofz252. DOI: 10.1093/ofid/ofz252.
- Tinahones Madueño FJ. Nutrición y microbiota [Nutrition and

- microbiota]. *Nutr Hosp.* 2023; 40(Spec No2):9-11. Spanish. DOI: 10.20960/nh.04946.
26. Barrea L, Muscogiuri G, Frias-Toral E, Laudisio D, Pugliese G, Castellucci B, *et al.* Nutrition and immune system: from the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021; 61(18):3066-90. DOI: 10.1080/10408398.2020.1792826.
27. Altomare A, Di Rosa C, Imperia E, Emerenziani S, Cicala M, Guarino MPL. Diarrhea Predominant-Irritable Bowel Syndrome (IBS-D): Effects of Different Nutritional Patterns on Intestinal Dysbiosis and Symptoms. *Nutrients.* 2021; 13(5):1506. DOI: 10.3390/nu13051506.
28. D'Amico F, Biagi E, Rampelli S, Fiori J, Zama D, Soverini, *et al.* Enteral Nutrition in Pediatric Patients Undergoing Hematopoietic SCT Promotes the Recovery of Gut Microbiome Homeostasis. *Nutrients.* 2019 ;11(12):2958. DOI: 10.3390/nu11122958.
29. Li S, Zhu S, Yu J. The role of gut microbiota and metabolites in cancer chemotherapy. *J Adv Res.* 2024; 64:223-35. DOI: 10.1016/j.jare.2023.11.027.
30. Fernandes MR, Aggarwal P, Costa RGF, Cole AM, Trinchieri G. Targeting the gut microbiota for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2022; 22(12):703-22. DOI: 10.1038/s41568-022-00513-x.
31. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut.* 2020; 69(8):1510-9. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320204.
32. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, Maruy A, Sdepanian VL, Cohen H. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10:572912. DOI: 10.3389/fcimb.2020.572912.
33. Zhang X, Li Q, Xia S, He Y, Liu Y, Yang J, *et al.* Proton Pump Inhibitors and Oral-Gut Microbiota: From Mechanism to Clinical Significance. *Biomedicines.* 2024; 12(10):2271. DOI: 10.3390/biomedicines12102271.
34. Shahid Z, Epstein DJ. Noninfectious causes of fever in hematologic malignancies. Are antibiotics still indicated? *Curr Opin Infect Dis.* 2023; 36(4):209-17. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000940.
35. Lanckohr C, Bracht H. Antimicrobial stewardship. *Curr Opin Crit Care.* 2022; 28(5):551-6. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000967.
36. Galloway-Peña JR, Shi Y, Peterson CB, Sahasrabhojane P, Gopalakrishnan V, Brumlow CE, *et al.* Gut Microbiome Signatures Are Predictive of Infectious Risk Following Induction Therapy for Acute Myeloid Leukemia. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(1):63-71. DOI: 10.1093/cid/ciz777.
37. Webb BJ, Majers J, Healy R, Jones PB, Butler AM, Snow G, *et al.* Antimicrobial Stewardship in a Hematological Malignancy Unit: Carbapenem Reduction and Decreased Vancomycin-Resistant Enterococcus Infection. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(4):960-7. DOI: 10.1093/cid/ciz900.
38. Rashidi A, Karuppiyah S, Ebadi M, Shanley R, Khoruts A, Weisdorf DJ, *et al.* A dose-finding safety and feasibility study of oral activated charcoal and its effects on the gut microbiota in healthy volunteers not receiving antibiotics. *PLoS One.* 2022; 17(6):e0269986. DOI: 10.1371/journal.pone.0269986.
39. Gosselin S, Hoegberg LCG, Hoffman RS. Gut decontamination in the poisoned patient. *Br J Clin Pharmacol.* 2025; 91(3):595-603. DOI: 10.1111/bcp.16379.
40. Li S, Yakabe K, Zai K, Liu Y, Kishimura A, Hase K, *et al.* Specific adsorption of a β -lactam antibiotic in vivo by an anion-exchange resin for protection of the intestinal microbiota. *Biomater Sci.* 2021; 9(21):7219-27. DOI: 10.1039/d1bm00958c.
41. de Gunzburg J, Ducher A, Modess C, Wegner D, Oswald S, Dressman J, *et al.* Targeted adsorption of molecules in the colon with the novel adsorbent-based medicinal product, DAV132: A proof of concept study in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2015; 55(1):10-6. DOI: 10.1002/jcph.359.
42. Quan M, Zhang X, Fang Q, Lv X, Wang X, Zong Z. Fighting against Clostridioides difficile infection: Current medications. *Int J Antimicrob Agents.* 2024; 64(1):107198. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107198.
43. Kokai-Kun JF, Roberts T, Coughlin O, Le C, Whalen H, Stevenson R, *et al.* Use of ribaxamase (SYN-004), a β -lactamase, to prevent Clostridium difficile infection in β -lactam-treated patients: a double-blind, phase 2b, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(5):487-96. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30731-X.
44. Delavy M, Burdet C, Sertour N, Devent S, Docquier JD, Grall N, *et al.*; PrediRes Study Group. A Clinical Study Provides the First Direct Evidence That Interindividual Variations in Fecal β -Lactamase Activity Affect the Gut Mycobiota Dynamics in Response to β -Lactam Antibiotics. *mBio.* 2022; 13(6):e0288022. DOI: 10.1128/mbio.02880-22.
45. Reigadas E, van Prehn J, Falcone M, Fitzpatrick F, Vehreschild MJGT, Kuijper EJ, *et al.*; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group on Clostridioides difficile (ESGCD) and Study Group for Host and Microbiota interaction (ESGHAMI). How to: prophylactic interventions for prevention of Clostridioides difficile infection. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(12):1777-83. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.037.
46. Yu Y, Wang W, Zhang F. The Next Generation Fecal Microbiota Transplantation: To Transplant Bacteria or Virome. *Adv Sci (Weinh).* 2023; 10(35):e2301097. DOI: 10.1002/advs.202301097.
47. 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; 368(5):407-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037.
48. Minkoff NZ, Aslam S, Medina M, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Acra S, *et al.* Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent Clostridioides difficile (Clostridium difficile). *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 4(4):CD013871. DOI: 10.1002/14651858.CD013871.pub2.
49. Cheng YW, Fischer M. Fecal Microbiota Transplantation. *Clin Colon Rectal Surg.* 2023; 36(2):151-6. DOI: 10.1055/s-0043-1760865.
50. Yadegar A, Bar-Yoseph H, Monaghan TM, Pakpour S, Severino

- A, Kuijper EJ, *et al.* Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes. Clin Microbiol Rev. 2024; 37(2): e0006022. DOI: 10.1128/cmr.00060-22.
51. Belvonicova P, Maronek M, Gardlik R. Gut Dysbiosis and Fecal Microbiota Transplantation in Autoimmune Diseases. Int J Mol Sci. 2022; 23(18):10729. DOI: 10.3390/ijms231810729.