



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

TRASPLANTE DE MICROBIOTA INTESTINAL: APLICACIONES CLÍNICAS Y PERSPECTIVAS FUTURAS.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2019

Autor: María Molina Martínez

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Lucrecia Acosta Soto.

Fernando Jorge Bornay Llinares

ÍNDICE

Resumen	1
1.Introducción.	3
1.1La microbiota.....	3
1.2 La microbiota intestinal.	5
1.3 Alteraciones de la microbiota intestinal.	8
1.3.1Infecciones gastrointestinales.	9
1.3.2 Enfermedad inflamatoria intestinal.	10
1.3.3 Síndrome del colon irritable.	10
1.3.4 Síndrome metabólico.	11
1.3.5. Uso de antibióticos	12
1.3.6. Composición de la dieta	12
1.4 Estrategias para corregir la disbiosis intestinal.	13
1.4.1 Prebióticos y probióticos.	13
1.4.2 Trasplante de microbiota fecal (TMF).	14
2. Objetivos.....	15
2.1 Objetivo general.	15
2.2 Objetivos específicos.	15
3. Materiales y métodos.	15
4. resultados y discusión.....	16
4.1. Aplicaciones clínicas del TMF.	16
4.1.1. Infección por <i>Clostridium difficile</i> (ICD).....	16
4.2.2. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII).....	17
4.2.3. Síndrome de colon irritable (SCI).....	18
4.2.4. Síndrome metabólico.....	19
4.3 Procedimiento.	19

4.3.1 Selección del donante.	19
4.3.2 Preparación de la muestra fecal.	22
4.3.3 Vías de administración.	25
4.3.3.1. Tracto gastrointestinal superior.....	26
4.3.3.2. Tracto gastrointestinal inferior.....	26
4.3.4 Posibles efectos adversos.	27
4.4 Perspectivas futuras.....	28
5. CONCLUSIONES.	29
6. REFERENCIAS.	30



RESUMEN

Se denomina microbiota al conjunto de microorganismos que habitan de forma saprófita el organismo: bacterias, virus, hongos y protozoos. A veces se incluyen dentro de lo que algunos ya consideran un órgano más del cuerpo humano. La microbiota desempeña múltiples funciones, entre las que destacan el metabolismo de nutrientes no digeribles por el organismo, la producción de ácidos grasos de cadena corta, la síntesis de vitaminas y la protección frente a infecciones.

De todas las localizaciones posibles, en el tracto gastrointestinal se encuentra el mayor reservorio de microbiota del organismo. Durante la vida adulta, la microbiota intestinal se mantiene estable, sin embargo, hay diversos factores (dieta, uso de antibióticos, enfermedades) que pueden provocar un desequilibrio microbiano. Este desequilibrio se conoce como disbiosis intestinal. Entre las estrategias enfocadas a la corrección de la disbiosis intestinal se encuentra el trasplante de microbiota intestinal.

El trasplante de microbiota intestinal consiste en la infusión de una solución de materia fecal, procesada adecuadamente, procedente de un donante sano, en el tracto gastrointestinal del receptor. Se trata de una terapia novedosa, que en los últimos años ha experimentado un auge en su investigación. Actualmente, este trasplante ha demostrado ser eficaz y seguro en el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridium difficile*. En otras patologías relacionadas también con la disbiosis intestinal, como la enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del colon irritable o incluso la esclerosis múltiple, el uso del trasplante de microbiota aún sigue en investigación.

ABREVIATURAS

- AGCC: ácido graso de cadena corta.
- IgA S: inmunoglobulina A secretora.
- IL-10: interleuquina 10.
- ICD: infección de *Clostridium difficile*.
- EII: enfermedad inflamatoria intestinal.
- CU: colitis ulcerosa.
- EC: enfermedad de Crohn.
- SCI: síndrome de colon irritable.
- TMF: trasplante de microbiota fecal.



1. INTRODUCCIÓN.

1.1 La microbiota.

La microbiota es el conjunto de microorganismos que se localizan de forma fisiológica en diferentes partes del cuerpo humano, como son el aparato digestivo, aparato respiratorio, boca, vagina y piel. Está compuesta por bacterias, bacteriófagos, hongos e incluso virus¹. La composición de la microbiota en cada una de sus localizaciones tiende a ser estable, sin embargo, varía mucho de unas partes a otras del organismo². De esta manera, hay microbiotas simples y otras mucho más complejas. Entre las microbiotas simples se encuentra la vaginal, compuesta mayoritariamente por *Lactobacillus*. Un ejemplo de microbiota compleja es la que habita en el intestino grueso, donde conviven bacterias, virus y protozoos^{1,3}.

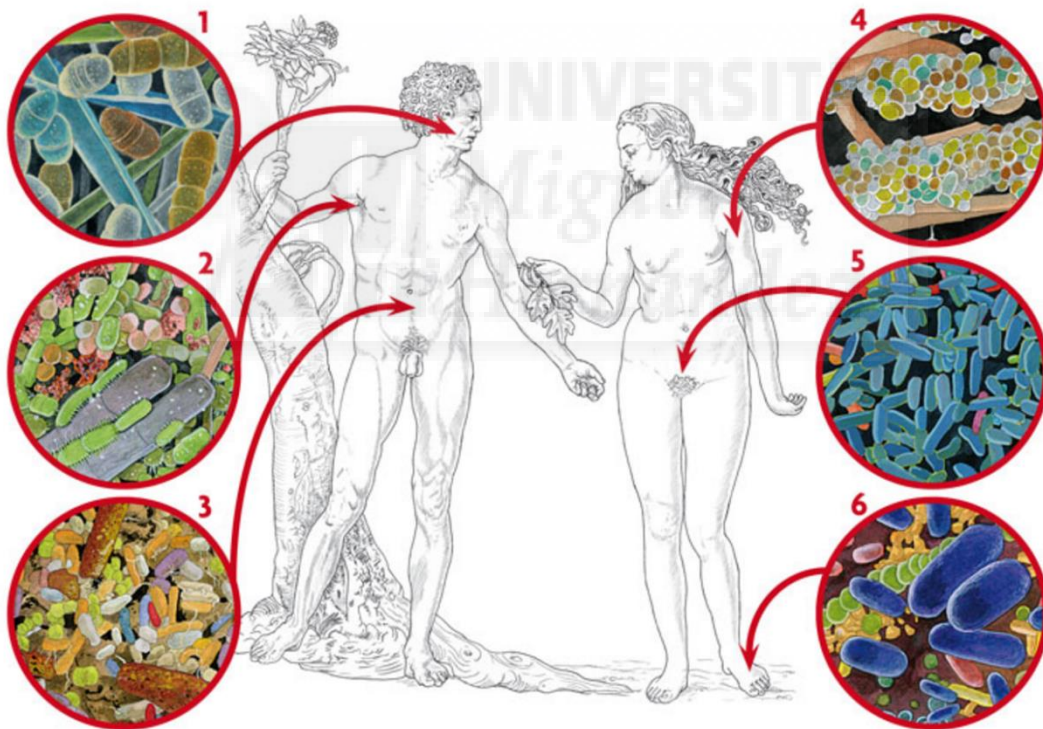


Figura 1. Diferentes hábitats de la microbiota humana: 1) Microbiota de la boca. 2) Microbiota de la axila. 3) Microbiota del intestino. 4) Microbiota de la piel. 5) Microbiota de la vagina (la mayoría son lactobacilos; hay muy poca diversidad). 6) Microbiota del pie, entre los dedos⁴.

En el cuerpo humano, habitan de forma saprófita alrededor de unas 10^4 bacterias, lo que supone tres veces más que el número de células que lo componen. Entre la microbiota y el organismo hospedador se establece una

relación mutualista, ya que los microorganismos pueden desarrollarse de manera óptima a la vez que proporcionan al hospedador una serie de beneficios. Fruto de esta relación beneficiosa para ambas partes, el sistema inmune del organismo no reacciona ante la presencia de estos microorganismos con el fin de eliminarlos, de manera que la microbiota permanece constante a lo largo del tiempo³.

La microbiota humana tiene dos funciones principales: el metabolismo y la protección frente a infecciones:

- **Metabolismo.** La microbiota humana es capaz de sintetizar nutrientes esenciales para el organismo (vitaminas, aminoácidos, ácidos grasos), que este no puede elaborar. Estos nutrientes son liberados tras la lisis de las bacterias y absorbidos por las mucosas del intestino.

Además, hay nutrientes que no son digeribles por las enzimas del organismo y llegan intactos al intestino. Allí, la microbiota los degrada produciendo varios compuestos entre los que destacan los ácidos grasos de cadena corta. Estos compuestos inhiben el crecimiento de patógenos y son una fuente de energía para los enterocitos³.

Las bacterias anaerobias fermentan los carbohidratos de la fibra de la dieta produciendo la formación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). A nivel del colon, los AGCC producidos son una fuente de energía para los colonocitos, aumentan su proliferación, aceleran la reparación del epitelio⁵ y, además, tienen funciones antiinflamatorias⁶. Los AGCC producidos son acetato, propionato y butirato⁷. El butirato actúa como fuente de energía para las células del colon, y el propionato es metabolizado por el hígado y ayuda a reducir los niveles de colesterol y glucosa en sangre⁸.

Por otra parte, la microbiota intestinal sintetiza vitamina K y varias vitaminas de grupo B⁹ y también esta está relacionada con el control del peso corporal. Interviene en el metabolismo energético y regula la lipogénesis, la oxidación de ácidos grasos y el almacenamiento de la grasa corporal. Por tanto, el desequilibrio de la microbiota intestinal juega un papel importante en la obesidad, pero también en la anorexia¹⁰. En el caso de la obesidad,

concretamente se ha mostrado un aumento de *Firmicutes* y una disminución de *Bacteroides*¹¹.

- **Protección frente a infecciones.** La microbiota tiene la capacidad de impedir que los microorganismos patógenos colonicen las mucosas del organismo mediante diferentes estrategias; producción de sustancias antibióticas y adhesión al patógeno impidiendo su unión a la mucosa.

Además, la microbiota y la exposición a microorganismos patógenos intervienen en la maduración de los órganos linfoides³. En un individuo sano, la microbiota intestinal se encuentra en simbiosis homeostática con huésped. La barrera epitelial del intestino contiene altas concentraciones de inmunoglobulina A secretora (IgA S) que forma complejos con las bacterias de la microbiota. La IgA S presenta antígenos bacterianos a las células dendríticas y éstas producen interleuquina 10 (IL-10), que tiene función antiinflamatoria e induce el cambio de IgA S a IgA. Todo este proceso contribuye a un ambiente tolerogénico entre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario del huésped, estimulando la actividad de este^{12,13}. Es por eso que se sugiere que la microbiota intestinal es un órgano más de cuerpo humano¹⁴. Así, una falta de estímulos podría estar relacionada con un aumento de alergias y enfermedades autoinmunes, que a su vez provocan una alteración en la microbiota³.

1.2 La microbiota intestinal.

El término “microbiota intestinal” generalmente designa a la diversa comunidad microbiológica que coloniza el tracto intestinal (bacterias, hongos, arqueas, virus y protozoos)¹.



Figura 2. Microbiota intestinal¹⁵.

De todas las localizaciones posibles, en el tracto gastrointestinal es donde se encuentra el mayor reservorio de microbiota del organismo¹⁶. Se estima que en el intestino habitan unos 100 millones de bacterias y más del 90%, residen en el colon^{17,18}. Aunque la composición a nivel de filum no es muy diversa (*Bacteroidetes* y *Firmicutes*), a nivel de especies, la flora intestinal de una persona adulta se compone de más de 2.000 especies de bacterias que varían según el individuo^{2,19}. Los géneros predominantes son: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium* y diversos cocos anaerobios²⁰.

La microbiota intestinal interviene en muchas funciones del organismo, entre las que destacan las funciones metabólicas e inmunológicas, descritas anteriormente, y el desarrollo neurológico²¹. Cada vez hay más evidencia de la relación que existe entre el Sistema Nervioso Central y el Sistema Nervioso Entérico, lo que se conoce como el eje intestino-cerebro²².

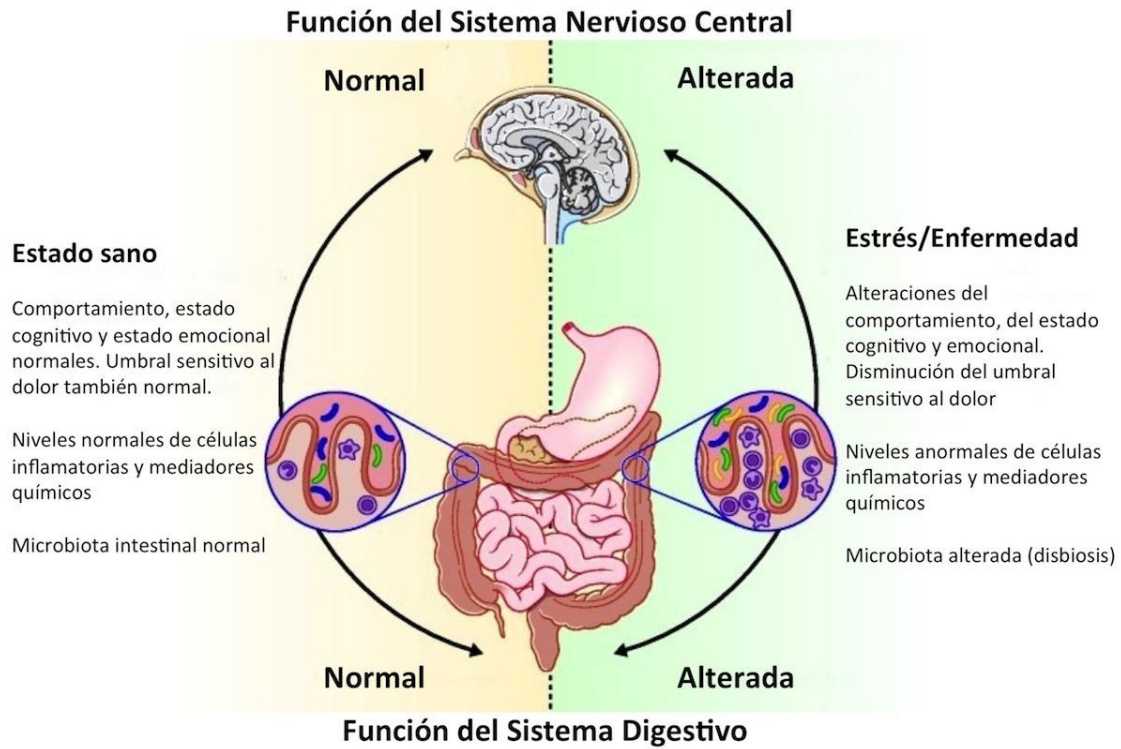


Figure 3. Eje intestino-cerebro²³.

La microbiota intestinal sufre una maduración a lo largo de la vida del individuo. La composición de microbiota infantil es variable durante los primeros años de vida, la exposición a estímulos iniciales, entre los que se incluyen la ingesta de leche materna, el uso de antibióticos a esa edad o la colonización por microorganismos, es clave para el adecuado desarrollo de la microbiota intestinal y del sistema inmunitario^{24,25}. Es alrededor de los 3 años cuando se alcanza la homeostasis microbiana en el intestino, que se mantiene estable a lo largo vida adulta²⁶. Por tanto, el correcto establecimiento de la microbiota intestinal es muy importante para la salud del individuo. Por otra parte, esta composición también varía con el envejecimiento, cuando la microbiota intestinal pierde diversidad y estabilidad²⁷.



Figure 4. Maduración de la microbiota intestinal²⁸.

1.3 Alteraciones de la microbiota intestinal.

Una vez alcanzado el equilibrio microbiano, la microbiota intestinal se mantiene estable a lo largo del tiempo. Sin embargo, es susceptible de sufrir alteraciones causadas por el uso de antibióticos, un cambio en la dieta, periodos de estrés o por padecer una enfermedad¹⁶. Estas alteraciones pueden ser temporales, como una infección gastrointestinal, o permanentes, como la enfermedad de Crohn²⁹. Este desequilibrio en la microbiota se conoce como disbiosis intestinal y produce una alteración de las vías metabólicas, de los procesos inmunológicos y de la resistencia a la colonización¹⁹.

Actualmente hay estudios que muestran que la microbiota intestinal interviene en el curso de una gran diversidad de patologías como diabetes, obesidad, alergias, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes e incluso cáncer^{30,31}. Además, la microbiota está relacionada con otros órganos del cuerpo humano mediante los ejes intestino-cerebro^{21,32,33,34}, intestino hígado^{35,36}, intestino-pulmón^{1,37}.

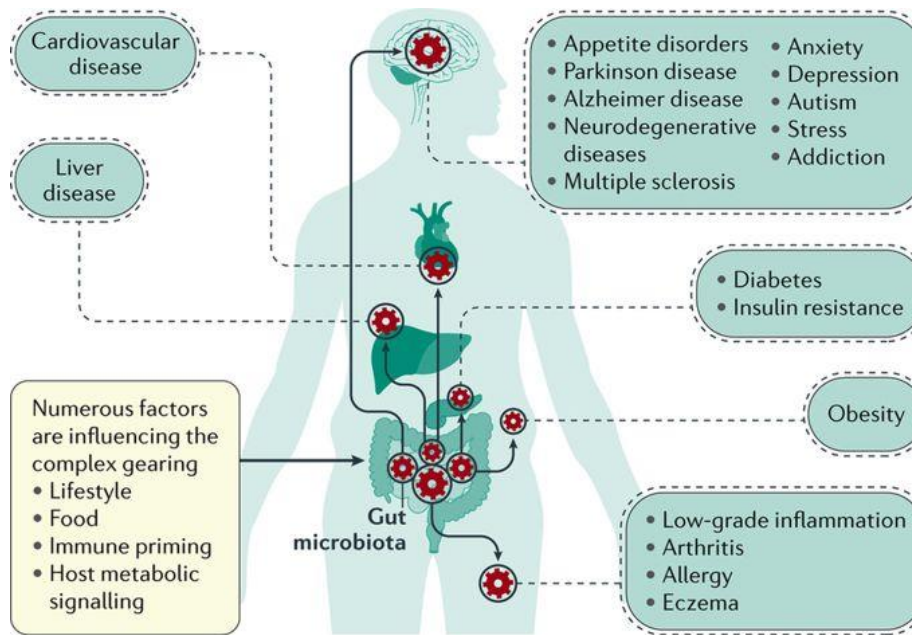


Figure 5. Factores que influyen en la actividad y composición de la microbiota³⁸.

A continuación se describen algunas de las causas de disbiosis más importantes:

1.3.1 Infecciones gastrointestinales.

Las infecciones del tracto gastrointestinal se encuentran entre las enfermedades infecciosas más frecuentes. El microorganismo causante puede cambiar según el área geográfica o la población de estudio. Entre las bacterias causantes de infecciones gastrointestinales destacan: Enterobacterias (*Escherichia coli*, *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Yersinia* sp.), *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus aureus*, *Campylobacter* sp., *Vibrio* sp. y *Clostridium difficile*. Virus como norovirus o adenovirus (principal causante de la diarrea en niños) o parásitos como *Entamoeba histolítica*, *Giardia lamblia* o *Taenia* spp. también pueden provocar este tipo de infecciones³⁹.

Sin embargo, dentro de las infecciones gastrointestinales, una de las más destacadas es la infección por *Clostridium difficile* (ICD). *C. difficile* es un bacilo anaerobio estricto, Gram +, que forma parte de la microbiota intestinal humana. Esta bacteria también puede ser toxigénica, es decir, puede liberar exotoxinas que destruyen el epitelio intestinal y causan daño en la mucosa, provocando enfermedades como colitis pseudomembranosa⁴⁰.

C. difficile es la causante más común de la diarrea nosocomial. La edad, la hospitalización y sobre todo el uso de antibióticos, son los principales factores de riesgo de esta infección. Actualmente muchos antibióticos pueden provocar la colonización por esta bacteria, incluidos metronidazol y vancomicina, que son el tratamiento de primera línea para infección por *C. difficile* ICD⁴⁰. Además, el tratamiento con metronidazol y vancomicina produce recurrencia en el 20% de los casos⁴¹.

1.3.2 Enfermedad inflamatoria intestinal.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un conjunto de trastornos, con causa desconocida, que provocan una reacción del sistema inmune que tiene como consecuencia una inflamación crónica del intestino. Dentro de la EII destacan la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). En estas enfermedades se alternan periodos de inactividad, conocidos como fases de remisión, con periodos de actividad clínica, que se corresponden con los brotes⁴².

Hay estudios que muestran que la composición de la microbiota intestinal de pacientes con EII es diferente a la de individuos sanos⁴³⁻⁴⁵. Se ha descubierto que en las zonas de inflamación existe una invasión del epitelio intestinal por las bacterias de la microbiota y un aumento de las bacterias que se adhieren a la mucosa. Por tanto, lo que ocurre en estas patologías es que el sistema inmune del paciente ataca a las bacterias que componen la microbiota intestinal, provocando así la inflamación del intestino y la destrucción de la mucosa⁴⁶.

Actualmente, el tratamiento farmacológico para la EII se basa en el uso de antiinflamatorios, corticoides o aminosalicilatos, inmunomoduladores, como metotrexato, tacrolimus y ciclosporina, o anticuerpos monoclonales, como inflixibab, adalimumab o etanercept. En este último grupo de fármacos existen nuevas terapias que siguen en investigación⁴⁷.

1.3.3 Síndrome del colon irritable.

El síndrome del colon irritable (SCI), o síndrome del intestino irritable, es una enfermedad crónica que provoca dolores abdominales y cambios en el tránsito intestinal, diarrea, estreñimiento o alternancia entre ambos¹⁹.

Hay estudios que demuestran que el SCI podría estar asociado con un desequilibrio de la microbiota intestinal, en concreto una disminución de las bacterias encargadas de elaborar los ácidos grasos de cadena corta. Estos ácidos grasos producen un efecto inmunomodulador, de manera que su reducción puede ser la causante de la inflamación¹⁹.

El tratamiento del SCI varía de unos pacientes a otros y consiste en medidas higiénico-dietéticas acompañadas de tratamiento farmacológico para disminuir los síntomas. Los pacientes con SCI deben realizar un cambio en la alimentación, a veces con un aumento del aporte de fibra en la dieta. En cuanto al tratamiento farmacológico, se usan espasmolíticos, para paliar el dolor abdominal; laxantes o antidiarreicos, dependiendo de si el paciente sufre diarrea o estreñimiento; antibióticos y probióticos, para corregir la disbiosis intestinal⁴⁸.

1.3.4 Síndrome metabólico.

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de sufrir una enfermedad cardíaca y diabetes mellitus tipo 2. Estos factores de riesgo son: hipertensión arterial, resistencia a la insulina, dislipemia y aumento de la circunferencia de la cintura, como consecuencia de un exceso de grasa¹⁹.

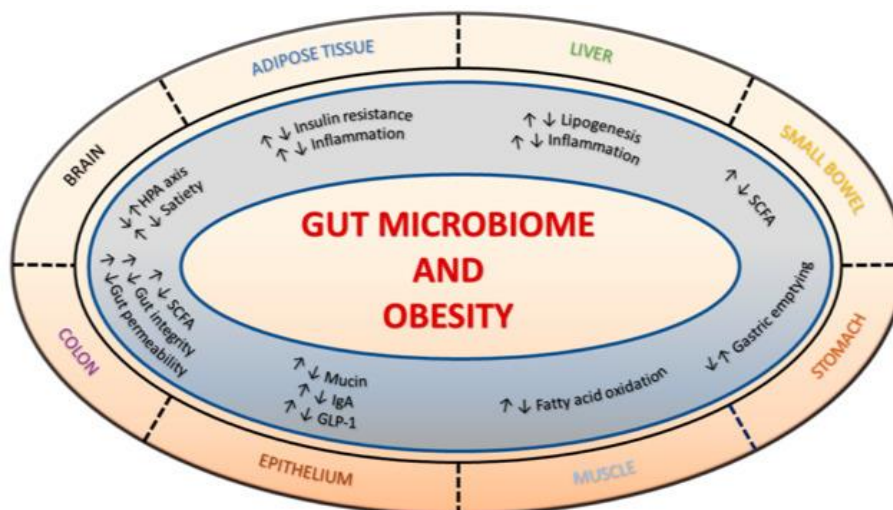


Figura 6. Impacto de la disbiosis intestinal en la obesidad⁴⁹.

La disbiosis de la microbiota intestinal, existente en los pacientes con síndrome metabólico, causa un estado de inflamación que provoca que las

paredes del intestino sean más permeables, lo que conlleva una salida de las bacterias intestinales al organismo. Estas bacterias pueden desplazarse hacia los órganos provocando, a su vez, una liberación de células inflamatorias⁵⁰.

Hay estudios que demuestran que la resistencia a la insulina puede estar provocada por células proinflamatorias. Además, la inflamación también está relacionada con la acumulación de lípidos en los vasos sanguíneos, lo que conduciría a un inicio de aterosclerosis⁵⁰.

1.3.5. Uso de antibióticos

Por otra parte, el abuso de antibióticos también es una causa importante de disbiosis. Esto se produce porque la mayoría de los antibióticos actúan de manera inespecífica, por lo que destruyen a los microorganismos patógenos, pero también a especies de la microbiota intestinal⁵¹.

En 2013 se realizó un estudio que evaluó los cambios producidos en la microbiota intestinal de un paciente durante y después del tratamiento con antibióticos. Se observó que, en los primeros días, las bacterias responden activando sistemas de protección frente a antibióticos, como el aumento de la expresión de beta-lactamasas o bombas de excreción de fármacos. Con el paso de los días de tratamiento, el metabolismo bacteriano disminuye y, con él, la síntesis de colesterol, hormonas y vitaminas. Tras el cese del tratamiento, se observa como la síntesis de estos compuestos vuelve a aumentar significativamente. Además, se muestran cambios en la composición de la microbiota durante y tras el tratamiento, siendo Bacteroidaceae la familia predominante durante el tratamiento y Burkholderiaceae, tras su finalización⁵².

1.3.6. Composición de la dieta

Sin embargo, de todos los factores nombrados, se cree que la dieta es el de más relación con la composición de la flora intestinal, por lo que sigue siendo objeto de investigación. Una mala alimentación puede conllevar a largo plazo a un crecimiento excesivo de las Proteobacterias que puede conducir a una disminución del crecimiento de otras especies bacterianas igualmente importantes para el organismo. Con el aumento de Proteobacterias se produce una inflamación crónica del intestino que lleva a un aumento de su permeabilidad potenciando el riesgo de enfermedades⁵³.

Hay estudios que muestran que una dieta rica en proteínas animales y grasas saturadas está relacionada a largo plazo con la presencia a nivel del género *Bacteroides*. Por otro lado, las dietas ricas en carbohidratos y azúcares simples están relacionadas a largo plazo con el género *Prevotella*²⁷.

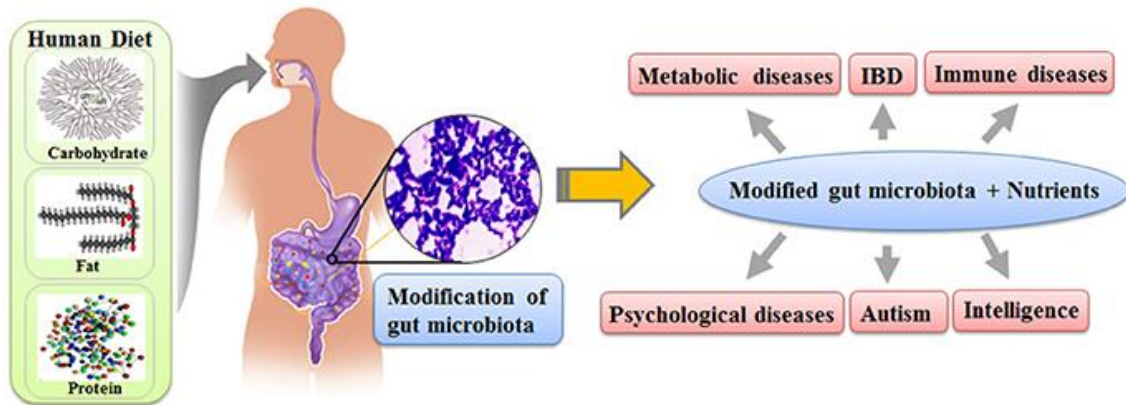


Figura 7. Influencia de la dieta en la composición de la microbiota⁵⁴.

1.4 Estrategias para corregir la disbiosis intestinal.

1.4.1 Prebióticos y probióticos.

Se denominan prebióticos a compuestos no digeribles por el organismo que, llegando intactos al intestino grueso, favorecen el crecimiento y actividad de las bacterias que componen la microbiota. La lactulosa, galactooligosacáridos y fructooligosacáridos son algunas de las sustancias que se utilizan como prebióticos⁵⁵.

Los probióticos son microorganismos vivos que son beneficiosos para el cuerpo humano cuando se administran en las cantidades adecuadas. Dentro de los microorganismos más empleados como probióticos se encuentran las levaduras y bacterias de diferentes géneros, como: *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Bacillus* o *Escherichia*⁵⁶.

Los prebióticos y probióticos producen una serie de beneficios en el organismo, y se administran con la finalidad de corregir el desequilibrio microbiano del paciente. Esta mejora de la disbiosis intestinal lleva también a la disminución de la inflamación y, con ello, la mejora de la función barrera del intestino⁵³.

Sin embargo, pese los efectos beneficiosos, el uso de prebióticos y probióticos en enfermedades como ICD, EII y otras muchas sigue siendo controvertido. Además, su administración en pacientes inmunodeprimidos puede provocar graves efectos perjudiciales ya que se ha demostrado que el uso de probióticos aumenta la translocación bacteriana⁵³.

Por otra parte, el uso de probióticos en la diarrea producida por *C. difficile* provoca una pequeña restauración la microbiota intestinal⁵³.

1.4.2 Trasplante de microbiota fecal (TMF).

El TMF es una terapia novedosa que consiste en la infusión de una suspensión de heces procedentes de un donante sano en el tracto gastrointestinal del receptor⁵⁷. El principal objetivo del TMF es restablecer el equilibrio de la microbiota intestinal con el fin de que el intestino recupere sus funciones normales²⁰.



Figura 8. Trasplante de microbiota fecal⁵⁸.

El TMF ha sido utilizado durante muchos siglos. Concretamente en el siglo IV, en China, se utilizaba una suspensión fecal humana administrada por vía oral para tratar a pacientes con diarrea severa. Más tarde, en el siglo XVI, la suspensión fecal, llamada sopa amarilla, fue también utilizada para tratar enfermedades GI que cursaban con diarrea severa, vómitos, dolor y fiebre⁵⁹.

La utilización del TMF como terapia se remonta a 1958, cuando se trataron cuatro casos de colitis pseudomembranosa mediante TMF por vía enema⁶⁰. El uso del TMF para el tratamiento de una enfermedad no infecciosa (colitis ulcerosa refractaria) se realizó por primera vez en 1989²⁰. Actualmente,

el TMF se utiliza con éxito para el tratamiento de infecciones por *Clostridium difficile*.

2. OBJETIVOS.

2.1 Objetivo general.

El objetivo principal de este trabajo fin de grado es realizar una revisión de la bibliografía existente acerca del trasplante de microbiota fecal como una terapia beneficiosa para mejorar clínicamente o curar algunas de las patologías producidas por la alteración en la flora intestinal.

2.2 Objetivos específicos.

- Identificar las aplicaciones clínicas donde el trasplante de microbiota fecal puede suponer una terapia ventajosa.
- Determinar la metodología empleada en el proceso del trasplante, incluyendo la selección del donante, el tratamiento de la muestra fecal y las vías de administración.
- Conocer otras posibles indicaciones de las que se necesita más investigación, y en las que este trasplante podría suponer un beneficio.

3. MATERIALES Y MÉTODOS.

Este trabajo fin de grado es una revisión bibliográfica de la literatura científica existente acerca del trasplante de microbiota fecal y sus aplicaciones. Para realizar la búsqueda se han utilizado las siguientes fuentes de información:

- Artículos científicos: mediante buscadores como PubMed, Scielo, Researchgate, y Google académico.

La estrategia de búsqueda utilizada en la base de datos Medline (Pubmed). Las ecuaciones de la búsqueda se obtuvieron mediante la combinación de múltiples descriptores: “fecal microbiota transplantation”, “*Clostridium difficile* infection” “inflammatory bowel disease”, “Irritable bowel syndrome”, “metabolic syndrome” “Parkinson’s disease” “multiple sclerosis”.

También se ha utilizado la combinación de descriptores y calificadores: “fecal microbiota transplantation/ methods”, “fecal microbiota transplantation/ therapeutic use”. Además, se utilizó el filtro “Humans” y, en ocasiones, “Review”, “Clinical trial”, “Guideline”.

De esta manera se consultaron artículos sobre el trasplante de microbiota fecal en todo el mundo hasta enero del año 2019.

Por último, se realizó una búsqueda secundaria accediendo a artículos citados en las referencias de los artículos primarios más relevantes.

- Webs: Se han consultado webs de diferentes organizaciones nacionales e internacionales.
- Libros: Se han consultado libros internacionales relacionados con la materia.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1. Aplicaciones clínicas del TMF.

La mayor parte de la experiencia clínica disponible en cuanto al TMF se centra en su uso en pacientes con infección de *Clostridium difficile* recurrente. Sin embargo, desde hace unos años, el TMF se está empleando en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y otras patologías asociadas con el desequilibrio de la microbiota intestinal⁶¹.

4.1.1. Infección por *Clostridium difficile* (ICD).

Hay algunos estudios realizados que muestran que el TMF como tratamiento para la ICD recurrente es altamente efectivo. Con resultados prometedores en el tratamiento de la ICD refractaria o primaria, que incluso llegan a porcentajes de cura del 92% de los pacientes, de los cuales, en el 89% se produjo después de la primera infusión (ver tabla 1)⁶²⁻⁶⁶.

Métodos y resultados de estudios del TMF en ICD recurrente o primaria.				
Año de publicación	Número de pacientes	Tratamiento	Efectividad del TMF(%)	Autores
2011	317	TMF	92%	Gough y col., 2011 ⁶²
2013	41	-Vancomicina, lavado intestinal y TMF. -Vancomicina. -Vancomicina y lavado intestinal.	81%	van Nood y col., 2013 ⁶³
2015	516	TMF	85%	Drekonja y col., 2015 ⁶⁴
2018	12	TMF	91,7%	Reigadas y col., 2018 ⁶⁵
2018	20	-Metronidazol -TMF	78%	Juul y col., 2018 ⁶⁶

Tabla 1. Métodos y resultados del TMF en ICD recurrente o primaria.

La ICD siempre ha sido tratada con antibióticos (metronidazol y vancomicina), sin embargo, estos provocan daño en la microbiota y, además, recurrencia en el 20% de los casos⁶⁷, al contrario que el TMF que proporciona una microbiota saludable corrigiendo la disbiosis del paciente⁴¹. Sin embargo, no hay estudios que comparen el TMF con un placebo ya que la mayoría de los ensayos se realizan con pacientes con ICD recurrente, y no hay suficiente evidencia de su uso en ICD primaria o refractaria⁶⁸.

A la vista de estos resultados se puede decir que el TMF es una terapia efectiva en la ICD que recurre tras el tratamiento a antibióticos y que, además, presenta pocos efectos adversos a corto plazo.

4.2.2. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Los síntomas de la EII parecen estar relacionados con un desequilibrio de la microbiota intestinal. Los pacientes presentan menor diversidad microbiana y pérdida de bacterias anaeróbicas. Por tanto, corregir esta disbiosis mediante el TMF podría considerarse un objetivo para nuevas terapias futuras¹⁹.

Se ha observado una remisión clínica después de TMF en un 45% de los pacientes. Parece ser que el TMF es más efectivo en la EC que en CU (60,5% vs 22% respectivamente), sin embargo, los resultados de este estudio no son extrapolables, ya que la población escogida fue muy heterogénea, incluyendo pacientes con un rango de edad desde 7 a 65 años⁶⁹.

Más tarde se han realizado investigaciones que estudian la efectividad del TMF en ambas patologías por separado y los resultados son prometedores. En pacientes con EC, la evidencia disponible proviene de pequeños estudios y series de casos y no se ha realizado aun ningún ensayo clínico aleatorizado. Pero un estudio piloto mostró una mejoría clínica en el 86,7% de los pacientes y una remisión de la enfermedad en el 76,7%, que llevo a un alivio del dolor abdominal y una mejora del estado nutricional (aumento de peso, mejora del perfil de lípidos, hemoglobina y albúmina)⁷⁰.

Respecto a CU activa se ha observado porcentajes de remisión clínica algo superiores a lo obtenido anteriormente con valores del 28% y el 32%^{71, 72}.

Por tanto, a pesar de que los resultados de los estudios señalan que el TMF puede ser una terapia eficaz y segura para el tratamiento de EII, es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados que muestren la efectividad del trasplante en estas enfermedades y que, además, investiguen acerca de la dosis adecuada, la vía de administración, cuándo realizar el trasplante y con qué frecuencia.

4.2.3. Síndrome de colon irritable (SCI).

Está demostrado que el SCI podría estar asociado con un desequilibrio de la microbiota intestinal, produciéndose, en concreto, una disminución de las bacterias encargadas de elaborar los ácidos grasos de cadena corta⁷³.

Es por esto que, actualmente, se está estudiando la utilidad del TMF en esta patología. Dos estudios muestran que entre el 58% y el 65% de los pacientes que recibieron el trasplante se produce una mejoría de los síntomas^{74, 75}.

Sin embargo, a pesar de que los resultados obtenidos muestren un beneficio en el uso del TMF en el SCI, hay una falta de evidencia que hace

necesarios más ensayos clínicos para determinar si el trasplante es realmente eficaz en esta patología.

4.2.4. Síndrome metabólico.

Puesto que los pacientes con síndrome metabólico sufren una disbiosis intestinal, se plantea que corregir este desequilibrio, mediante el TMF, puede tener beneficios en el paciente, lo que supone una nueva vía de tratamiento.

Hay dos estudios que muestran que tras recibir el TMF se producen en los pacientes un aumento de la sensibilidad a la insulina y, además, un aumento de la microbiota productora de ácidos grasos de cadena corta y una disminución significativa de la hemoglobina glicosilada^{76, 77}.

Pese a que los resultados son prometedores, se trata de estudios pequeños con poca muestra. Por tanto, se necesitan ensayos clínicos aleatorizados que confirmen estos resultados.

4.3 Procedimiento.

4.3.1 Selección del donante.

La selección de un donante adecuado para el TMF es algo importante ya que ayudará a reducir y prevenir los posibles efectos adversos que se puedan producir tras el trasplante.

Primero, los posibles donantes se someten a un cuestionario que evalúa el estilo de vida y el historial médico en busca de factores de riesgo. Los principales criterios de exclusión son la presencia de enfermedades gastrointestinales, el uso de medicamentos que puedan alterar la microbiota, como los antibióticos y los inmunosupresores. Los criterios de inclusión y exclusión habituales se muestran en la tabla 2⁵⁷.

Los donantes que cumplen los criterios de inclusión son sometidos a una serie de pruebas bioquímicas y microbiológicas para descartar posibles patologías que suponen un riesgo para la salud del receptor (ver tabla 3)⁵⁷.

El principal objetivo de estas pruebas es detectar cualquier enfermedad del donante que pueda ser transmitida al paciente durante el trasplante. Algunos de los patógenos que se examinan en las pruebas no serían transmisibles por

el TMF. Sin embargo, hasta la fecha no hay evidencia acerca de los límites de las pruebas realizadas antes de la donación, es por esto que son tan amplios. De esta manera el TMF se realiza con la máxima seguridad para el receptor⁵⁷.

Criterios de inclusión y exclusión de donantes.

Criterios de inclusión.

- Menor de 60 años.
- No padecer ninguna enfermedad importante.
- No tomar medicación que pueda alterar la microbiota intestinal (antibióticos, antifúngicos, antivirales, corticoides, inhibidores de la bomba de protones, inmunosupresores, tratamiento quimioterápico) ni probióticos en los tres meses anteriores al trasplante.

Criterios de exclusión.

- Exposición o infección actual por VIH, Hepatitis B, Hepatitis C, sífilis, tuberculosis, malaria.
- Infección por virus o parasitosis.
- Haber viajado recientemente (menos de 6 meses) a países tropicales en los que haya riesgo de sufrir la diarrea del viajero o contraer enfermedades.
- Reciente vacunación (menos de 6 meses).
- Haberse hecho un tatuaje, piercing o acupuntura en un periodo inferior a 6 meses antes del trasplante.
- Consumo de drogas ilegales.
- Antecedentes o actual padecimiento de enfermedades gastrointestinales (ICD, EII, SCI, diarrea o estreñimiento crónicos).
- Presencia de enfermedades autoinmunes relacionadas con el tracto gastrointestinal.
- Sobrepeso u obesidad.
- Sufrir trastornos neurológicos o neurodegenerativos.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de donantes para trasplante de heces.

Cribado para la selección de donantes.

Pruebas de sangre.

- VIH
- Virus hepatitis A, B, C y E
- Virus de Epstein-Barr
- Citomegalovirus
- Anticuerpos contra el virus linfotrópico de las células T humanas.
- Sífilis
- *Entamoeba histolytica*
- Recuento completo de las células de la sangre (serie blanca y serie roja)
- Análisis bioquímico que incluye: electrolitos, albúmina, urea, creatinina, proteína C reactiva (PCR), aminotransferasas, bilirrubina.

Pruebas de heces.

- Análisis de la muestra por microscopía y cultivo para bacterias entéricas.
- *Camphylobacter*, *H. pylori*, *E. coli*, *Yersenia*, *S. aureus* meticilin-resistentes, bacterias Gram- multirresistentes.
- Toxinas de *C. difficile*.
- Antígenos de *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium parvum*.
- Protozoos y helmintos
- Norovirus y Rotavirus.
- Presencia de sangre en heces.
- Calprotectina

Tabla 3. Análisis de sangre y heces realizadas en donantes de heces.

Además, hay que tener en cuenta la ventaja o desventaja que puede suponer que haya una relación entre el donante y el receptor (familiar, cónyuge). Que el donante y el receptor estén relacionados implica que la exposición a factores ambientales es común para ambos, lo que ofrece la ventaja de una menor posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Sin embargo, el uso de familiares como donantes sería una desventaja si el TMF

se usa como tratamiento para una enfermedad con base genética, como la EII. En estos casos sería preferible el uso de un donante voluntario no relacionado con el receptor. Por lo tanto, la indicación del TMF es un aspecto importante a tener en cuenta a la hora de elegir el donante adecuado⁷⁸.

En los últimos años se han establecido bancos de heces en distintos puntos del mundo. Estas instituciones permiten el fácil acceso a las muestras y también aseguran la correcta selección de un donante de calidad, haciendo del TMF un tratamiento fácil, seguro y rentable¹⁹. En los bancos de heces, el material fecal se etiqueta correctamente, para asegurar la trazabilidad, y se almacena a -80°C ²⁰. Sin embargo sigue siendo necesaria una estandarización del proceso en cuanto a la selección del donante, la adecuada preparación de las muestras y la correcta vía de administración. Por otro lado, el banco de heces también ofrece la posibilidad de realizar un seguimiento a los pacientes y registrar los efectos adversos, aumentando la seguridad del tratamiento, pese a la falta de estandarización¹⁹.

4.3.2 Preparación de la muestra fecal.

A la hora de manipular las muestras, se encuentran dos tipos: muestras frescas y muestras congeladas. La utilización de muestras frescas tiene una eficacia similar al uso de muestras congeladas en el TMF para el tratamiento de ICD refractario^{79, 80, 81}. A pesar de esto, aún no hay suficientes estudios realizados para establecer un protocolo que estandarice la preparación de las muestras fecales²⁰.

El método de preparación de la muestra es similar en ambos casos. La cantidad de muestra empleada suele oscilar entre los 30 a 50 gramos^{82, 83, 84}. Aunque se ha observado que en caso del ICD puede aumentar la probabilidad de recurrencia si la muestra es inferior a 50 gramos⁸⁵.

4.3.2.1. Procedimiento de preparación en muestras frescas

En el caso del uso de heces frescas, se recomienda que el tiempo entre la donación y la realización del trasplante sea inferior a 6 horas²⁰.

Primeramente se debe preparar una suspensión mezclando la muestra de heces con de 3 a 5 veces su volumen en suero salino estéril, es

decir, los 50g de muestra con 150 – 250 mL de suero salino. Seguidamente la mezcla se homogeniza mediante agitación y se filtra a través de una gasa, colador de acero u objetos similares, para eliminar partículas grandes que puedan obstruir el canal del endoscopio. Finalmente, la suspensión se introduce en jeringas de 60mL y se administra en el tracto gastrointestinal del receptor^{57, 68}.



Figura 9. Preparación de heces frescas⁸⁶.

4.3.2.1. Procedimiento de preparación en muestras congeladas

En el caso de que la mezcla vaya a ser congelada a la suspensión formada por la muestra de heces y el suero salino, se añade glicerol que protege a los microorganismos del daño producido por la congelación. La cantidad de glicerol debe de mezclarse para que su concentración final en la mezcla sea aproximadamente del 10%⁸². Seguidamente la mezcla se homogeniza, se filtra y se introduce en las jeringas, como se ha descrito anteriormente, y se congelan a -80°C .

Se encuentra consensuado que las muestras congeladas se deben procesar en un periodo inferior a 2 horas y se almacenan a -80°C ^{20, 22}. El periodo máximo en el que estas muestras pueden permanecer congeladas aún no está definido, aunque se ha demostrado que, con 16 semanas de congelación, el trasplante se puede realizar sin pérdida de eficacia y seguridad⁸².



Figura 10. Muestra de heces congelada⁸⁷.

El día del trasplante, las mezclas se descongelan en un baño de agua a 37°C. La mezcla debe administrarse en las 6 horas posteriores a la descongelación, ya que la microbiota se vuelve sensible tras la descongelación. Además, deben evitarse descongelaciones y congelaciones repetidas, por lo que las mezclas congeladas deben prepararse en las dosis adecuadas para cada trasplante. Sin embargo, aún no existen estudios que determinen cual es la dosis eficaz para cada indicación, aunque si se ha mostrado que dosis mayores ofrecen mayor beneficio^{57, 62, 82}.

También pueden elaborarse cápsulas a partir de las muestras congeladas para administrar vía oral. La muestra congelada con glicerol, se centrifuga, el sobrenadante se descarta y el sedimento final se encapsula tres veces en cápsulas de tamaños consecutivos (Nº 1, Nº 0, Nº 00). Una vez preparadas, las capsulas se almacenan a -70°C⁸⁸.



Figura 11. Cápsulas de material fecal⁶⁵.

4.3.3 Vías de administración.

Antes del TMF, los pacientes deben estar tratados con antibióticos (metronidazol y vancomicina) durante tres días y suspender el tratamiento de 12 a 48 horas antes del trasplante. Estas recomendaciones están basadas en pacientes con ICD recurrente, pero en otras patologías como EII aún no hay evidencia que permita establecer la correcta preparación del paciente antes del trasplante⁵⁷. Tampoco está definido si el TMF debe realizarse en una sola dosis o en dosis múltiples. Por tanto, esto dependerá de la situación del paciente y su respuesta al primer trasplante²⁰.

La administración de la suspensión puede hacerse a través del tracto gastrointestinal superior (vía nasogástrica, vía nasoyeyunal o cápsulas vía oral) o inferior (vía colonoscopia o vía enema). Existen estudios que le dan mayor eficacia al trasplante mediante vías inferiores⁸⁹ y otros que abogan por una eficacia similar⁹⁰.



Figura 12. Administración de TMF por colonoscopia⁶⁸.

4.3.3.1. Tracto gastrointestinal superior.

Cuando el TMF va a ser administrado a través del tracto gastrointestinal superior se recomienda la preparación de los pacientes con un lavado intestinal que reduce la población de *C. difficile*⁹¹. Sin embargo, este hecho aún no se ha probado porque además, hay estudios que demuestran el beneficio del TMF a través del tracto gastrointestinal superior⁹² y mediante enema sin lavado intestinal previo⁹³.

La administración del TMF a través del tracto GI superior se considera en pacientes con el colon inflamado. La vía nasogástrica y nasoyeyunal tienen la principal desventaja de que el paciente puede sufrir náuseas o vómitos, aumentando el riesgo de aspiración, que consiste en el paso de los microorganismos fecales al tracto respiratorio pudiendo producir neumonía. Para evitar la aspiración los pacientes deben mantenerse en una posición vertical durante las 4 horas posteriores al trasplante⁵⁷.

La administración del trasplante vía oral por cápsulas sigue aún en investigación, aunque varios estudios realizados en pacientes con ICD recurrente se mostró que la eficacia vía oral o rectal es similar⁸⁸, seguro y bien tolerado por el paciente⁹⁴.

4.3.3.2. Tracto gastrointestinal inferior.

La realización del trasplante mediante colonoscopia es una vía segura y eficaz que, además, tiene la ventaja de permitir la repoblación de todo el colon con bacterias de la microbiota. Tras la administración los pacientes deben

retener la materia fecal durante al menos 30 minutos, para ello se recomienda permanecer en posición decúbito supino⁵⁷.

Sin embargo, no está recomendado en pacientes con colitis severa o síndrome de colon irritable ya que se trata de un proceso invasivo y podría provocar la perforación del colon. En estos casos se podría realizar el trasplante mediante enema. Esta técnica es menos invasiva que todas las anteriores, pero limita la administración de la materia fecal únicamente al colon distal⁶⁸. Algunos clínicos demuestran que la administración mediante enema es más segura y eficaz que el placebo en pacientes con ICD recurrente^{95, 96}.

4.3.4 Posibles efectos adversos.

Hasta el momento, el TMF es una terapia segura con pocos efectos adversos graves. Aunque se han notificado efectos adversos como: dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento o diarrea, vómitos, hinchazón abdominal, fiebre. Sin embargo, estos síntomas parecen ser autolimitados y tienden a desaparecer 48 horas después de trasplante^{20, 63, 69, 91}.

También se han notificado efectos adversos graves (perforación y sangrado) producidos a corto plazo, aunque estos son poco frecuentes y parecen estar relacionados con el método de administración del TMF⁷⁸. Por otra parte, se describió un caso de bacteriemia por *E. coli* después del TMF en un paciente con enfermedad de Crohn, pero el paciente ya había sufrido casos de bacteriemia por *E. coli* previa al trasplante, por lo que se llegó a la conclusión de que no estaba relacionado⁹⁷. También se han descrito dos casos de infección por norovirus tras el trasplante y con las heces del donante negativas, por lo que el contagio se atribuye en un caso a una contaminación en la sala de endoscopias y otro a comunidad⁹⁸. También se han dado casos de peritonitis, neumonía o brotes de EII después del TMF, pero no hay evidencia de su relación con el trasplante⁷⁸.

Los efectos adversos del TMF a largo plazo suponen una mayor preocupación. Existe un riesgo de transmisión de agentes infecciosos que se mantienen latentes durante periodo de tiempo, desarrollándose los síntomas más tarde. Además, también existe un riesgo teórico de que, tras el trasplante, se produzca la aparición de una enfermedad crónica relacionada con las

alteraciones de la microbiota intestinal, como pueden ser diabetes, obesidad, aterosclerosis, EII, cáncer de colon, SCI⁷⁸. Es por esto que es necesario realizar estudios de seguimiento de los pacientes trasplantados que permitan evaluar dichos riesgos y otros asociados como la dificultad en la preparación y administración de la muestra, el número de dosis y el momento adecuado de su realización⁷⁸.

Otro punto a tener en cuenta es la seguridad del TMF en pacientes inmunodeprimidos, ya que en ellos existe mayor riesgo de desarrollar efectos adversos. Sin embargo, Kelly y colaboradores en un estudio multicéntrico que incluía a pacientes inmunodeprimidos con ICD recurrente, observaron que el TMF es eficaz en estos pacientes, con una tasa de curación del 78%, y produce pocos efectos adversos relacionados. Pese a esto, la seguridad de los pacientes inmunodeprimidos sigue siendo un tema importante y de lo que se necesita una mayor evidencia⁹⁹.

4.4 Perspectivas futuras.

En la actualidad se están realizando numerosos estudios acerca del papel que desempeña la microbiota intestinal en otras patologías:

- La esclerosis múltiple provoca una disbiosis intestinal que altera la función inmunitaria de la microbiota provocando inflamación¹⁰⁰⁻¹⁰². La posibilidad de que la disbiosis intestinal pueda influir en el curso de esta enfermedad hace pensar que una estrategia terapéutica como el TMF pueda ser beneficiosa.
- Por otro lado, se ha observado que en los pacientes Parkinson las concentraciones fecales de ácidos grasos de cadena corta son significativamente menores que en individuos sanos pudiendo ser la causa de la alteración del sistema nervioso entérico¹⁰³. En ratones se ha observado que el TMF reduce la disbiosis intestinal y, además, aumenta las concentraciones de dopamina en el estriado, aliviando los síntomas motores¹⁰⁴.
- En cuanto al autismo, hay un estudio que muestra alteraciones en la microbiota intestinal de niños autistas, comparada con la de niños control¹⁰⁵.

- Por otra parte, también hay evidencia de la asociación de la infección del VIH con la disbiosis intestinal y se sugiere que el TMF podría mejorar las condiciones de los pacientes¹⁰⁶.
- La enfermedad celíaca es un trastorno autoinmune que provoca un daño en el intestino delgado al ingerir alimentos con gluten. Un paciente con enfermedad celíaca refractaria tipo II fue tratado con TMF para una ICD recurrente. El resultado fue una recuperación de las vellosidades intestinales y una desaparición de los síntomas de la enfermedad celíaca¹⁰⁷. Pese al beneficio obtenido después del TMF, se trata de un caso aislado y es necesario realizar más investigaciones que prueben estos resultados.

5. CONCLUSIONES.

Tras la realización de esta revisión bibliográfica se han podido establecer, de acuerdo con los objetivos fijados, las siguientes conclusiones:

1. El TMF ha demostrado ser una terapia segura y eficaz en el tratamiento de ICD recurrente. Por tanto, es una alternativa viable para pacientes con recurrencia de ICD tras el tratamiento con antibióticos.
2. La creación de bancos de heces supone una iniciativa que permite a los pacientes un fácil acceso a las muestras, además de garantizar la calidad de los donantes, evitando así la transmisión de infecciones y reduciendo al máximo los efectos adversos.
3. A corto plazo, existe la necesidad de mejorar los métodos de administración. La vía de administración más utilizada es la vía por colonoscopia aunque las cápsulas de materia fecal presentan un gran potencial futuro.
4. Los efectos adversos a corto plazo son poco frecuente con presentaciones leves o moderadas, sin embargo, los efectos a largo plazo siguen siendo teóricos, por lo que deben ser objeto de estudio. Además, su seguridad en pacientes inmunodeprimidos aún se encuentra en estudio.
5. En otras enfermedades el TMF podría suponer un beneficio aunque se necesitan ensayos clínicos aleatorizados que prueben los resultados obtenidos hasta el momento.

Finalmente, se necesita profundizar en estudio de la eficacia del TMF eficacia en otras patologías; el análisis de su efectividad al ser administrado por vía oral mediante cápsulas, así como en el descubrimiento de los efectos adversos a largo plazo realizando un seguimiento de los pacientes.

6. REFERENCIAS.

1. Shukla S, Budden K, Neal R, Hansbro P. Microbiome effects on immunity, health and disease in the lung. *ClinTrans Immunology*. 2017;6(3):e133.
2. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489(7415):242-9.
3. Martín Cueto C, Escobedo Martín S, Martín Rosique R, Suárez Fernández J.E. Microbiota autóctona. Funciones. Microbioma humano. En: Abbaticchio A, Alonso Larruscain IS, Álvarez Calatayud G, Arajol González C, Arboleya Montes S, Azpiroz Vidaur F. et al. Probióticos, prebióticos y salud: evidencia científica. Madrid, España: Ergon; 2016. p. 1-9.
4. Puche C, Guerrero R, Berlanga M. Yo soy yo... Y mi microbiota [Internet]. *Revista Método*. 2013; 76 [citado 26 May 2019]. Disponible en: <https://metode.es/revistas-metode/secciones/casa-microbios/yo-soy-yo-y-mi-microbiota.html>
5. Ramakrishna B, Roediger W. Bacterial Short Chain Fatty Acids: Their Role in Gastrointestinal Disease. *Digestive Diseases*. 1990;8(6):337-45.
6. Andoh A, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Role of Dietary Fiber and Short-Chain Fatty Acids in the Colon. *Curr Pharm Des*. 2003;9(4):347-58.
7. Ramakrishna B. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:9-17.
8. Hosseini E, Grootaert C, Verstraete W, Van de Wiele T. Propionate as a health-promoting microbial metabolite in the human gut. *Nutr Rev*. 2011;69(5):245-58.
9. Jandhyala S, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787-803.
10. Kleiman S, Carroll I, Tarantino L, Bulik C. Gut feelings: A role for the intestinal microbiota in anorexia nervosa?. *Int J Eat Disord*. 2015;48(5):449-51.
11. Janssen AW, Kersten S. The role of the gut microbiota in metabolic health. *FASEB J*. 2015;29(8):3111-23.
12. Gutzeit C, Magri G, Cerutti A. Intestinal IgA production and its role in host-microbe interaction. *Immunol Rev*. 2014;260(1):76-85.
13. Alarcón P, González M, Castro É. Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. *Rev Méd Chil*. 2016;144(7):910-6.
14. McCracken V, Lorenz R. The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota. *Microreview. Cell Microbiol*. 2001;3(1):1-11.

15. Laboratorios Douglas. Disponible en: <http://www.douglaslabs.es/blog/funciones-de-la-microbiota-intestinal/>
16. Feng Q, Chen W, Wang Y. Gut Microbiota: An Integral Moderator in Health and Disease. *Front Microbiol.* 2018;9:151.
17. Luckey TD. Introduction to intestinal microecology. *Am J Clin Nutr* 1972;25 (12):1292-4
18. Sebastián-Domingo J, Sánchez- Ooijevaar R, Terveer E, Verspaget H, Kuijper E, Keller J. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Annu Rev Med.* 2019;70(1):335-351. Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;110:51-6.
19. Ooijevaar R, Terveer E, Verspaget H, Kuijper E, Keller J. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Annu Rev Med.* 2019;70(1):335-351.
20. Wang J, Kuo C, Kuo F, Wang Y, Hsu W, Yu F et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc.* 2018; S0929-6646(18): 30555-2.
21. Dinan T, Cryan J. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(1):77-89.
22. Rodríguez de Santiago E, Garcia Garcia de Paredes A, Ferre Aracil C, Aguilera Castro L, López San Roman A. Trasplante de Microbiota Fecal: Indicaciones, Metodología y Perspectivas Futuras. *Rev Argent Coloproct.* 2015; 26(4):225-34.
23. Suárez JF. Microbiota y eje intestino cerebro: algo más que una relación casual. *EID.* 2015. Disponible en: <https://funcionales.es/microbiota-y-eje-intestino-cerebro-algo-mas-que-una-relacion-casual/>
24. Arboleya S, Sánchez B, Milani C, Duranti S, Solís G, Fernández N, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr.* 2015; 166: 538-44
25. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015; 30: 307ra152
26. Hopkins MJ, Macfarlane GT, Furrie E, Fite A, Macfarlane S. Characterisation of intestinal bacteria in infant stools using real-time PCR and northern hybridisation analyses. *FEMS Microbiol Ecol* 2005;54(1):77-85
27. Lozupone C, Stombaugh J, Gordon J, Jansson J, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):220-230.
28. BIODERMA. Composición de la microbiota intestinal. Disponible en: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/intestinal>
29. Sánchez-García B, Salazar-Garzo N, Margolles-Barros A. La microbiota gastrointestinal. En: Abbaticchio A, Alonso-Larruscain IS, Álvarez-Calatayud G, Arajol-González C, Arboleya-Montes S, Azpiroz-Vidaur F. et al. Probióticos, prebióticos y salud: evidencia científica. Madrid, España: Ergon; 2016. p. 19-23.

30. Holmes E, Li J, Athanasiou T, Ashrafian H, Nicholson J. Understanding the role of gut microbiome–host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends Microbiol.* 2011;19(7):349-59.
31. Buret A. Good Bugs, Bad Bugs in the Gut: The Role of Microbiota Dysbiosis in Chronic Gastrointestinal Consequences of Infection. *Am J Gastroenterol Suppl.* 2016;3(2):25-32.
32. Baruch K, Schwartz M. Circulating Monocytes in between the Gut and the Mind. *Cell Stem Cell.* 2016;18(6):689-91.
33. Mu C, Yang Y, Zhu W. Gut Microbiota: The Brain Peacekeeper. *Front Microbiol.* 2016;7:345.
34. Kennedy P, Cryan J, Dinan T, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology.* 2017;112:399-412.
35. Nicolas S, Blasco-Baque V, Fournel A, Gilleron J, Klopp P, Waget A et al. Transfer of dysbiotic gut microbiota has beneficial effects on host liver metabolism. *Mol Syst Biol.* 2017;13(3):921.
36. Xue L, He J, Gao N, Lu X, Li M, Wu X et al. Probiotics may delay the progression of nonalcoholic fatty liver disease by restoring the gut microbiota structure and improving intestinal endotoxemia. *Sci Rep.* 2017;7(1):45176.
37. Budden K, Gellatly S, Wood D, Cooper M, Morrison M, Hugenholtz P et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. *Nat Rev Microbiol.* 2016;15(1):55-63.
38. Cani PD. Gut microbiota – at the intersection of everything? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14: 321-2. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2017.54>
39. Vila J, Álvarez-Martínez M, Buesa J, Castillo J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones gastrointestinales. *Enferm Infecc y Microbiol Clin.* 2009;27(7):406-11.
40. Messias B, Franchi B, Pontes P, Barbosa D, Viana C. Fecal microbiota transplantation in the treatment of *Clostridium difficile* infection: state of the art and literature review. *Rev Col Bras Cir.* 2018;45(2):e1609.
41. Borody T, Paramsothy S, Agrawal G. Fecal Microbiota Transplantation: Indications, Methods, Evidence, and Future Directions. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15(8):337.
42. Mendoza-Hernández JL, Lana-Soto R, Díaz-Rubio M. Definiciones y manifestaciones generales. En: García-Abreu L, Aceituno-Quintanilla M, Alós-Company R, Arranz-Sanz E, Balboa-Rodríguez A, Benages-Martínez A. *Enfermedad inflamatoria intestinal.* 3ª Edición. Madrid, España: Editorial Arán; 2007. p. 21-8.
43. Guarner F. The intestinal flora in inflammatory bowel disease: normal or abnormal? *Curr Opin Gastroenterol.* 2005; 21:414-8.
44. Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, Suintren M, Pochart p, Marteau P, et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn´s disease of the colon. *Gut.* 2003; 52: 237-42.

45. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Folsch UR, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 685-93.
46. Guarner-Aguilar F. Bacterias intestinales. En: García-Abreu L, Aceituno-Quintanilla M, Alós-Company R, Arranz-Sanz E, Balboa-Rodríguez A, Benages-Martínez A. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 3ª Edición. Madrid, España: Editorial Arán; 2007. p. 81-98.
47. Hinojosa del Val J. Farmacología de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: García-Abreu L, Aceituno-Quintanilla M, Alós-Company R, Arranz-Sanz E, Balboa-Rodríguez A, Benages-Martínez A. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 3ª Edición. Madrid, España: Editorial Arán; 2007. p. 209-28.
48. Ford A, Lacy B, Talley N. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl Med*. 2017; 376(26):2566-78.
49. John G, Wang L, Nanavati J, Twose C, Singh R, Mullin G. Dietary Alteration of the Gut Microbiome and Its Impact on Weight and Fat Mass: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes*. 2018 Mar;9(3):167–19
50. De Groot P, Frissen M, De Clercq N, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes*. 2017;8(3):253-67.
51. Moya-Simarro A. Impacto de los antibióticos sobre la microbiota. En: Abbaticchio A, Alonso-Larruscain IS, Álvarez-Calatayud G, Arajol-González C, Arboleya-Montes S, Azpiroz-Vidaur F. et al. *Probióticos, prebióticos y salud: evidencia científica*. Madrid, España: Ergon; 2016. p. 71-75.
52. Pérez-Cobas AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A, Knecht H, Artacho A, Eismann K, et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut*. 2013; 62: 1591-601.
53. Tsai Y, Lin T, Chang C, Wu T, Lai W, Lu C et al. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):3.
54. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.01510/full>
55. Corzo-Sánchez N, Montilla-Corredera A, Moreno-Andújar FJ, Villamiel-Guerra M, Olano-Villén A. Prebióticos: Definición, obtención y estructura. En: Abbaticchio A, Alonso-Larruscain IS, Álvarez-Calatayud G, Arajol-González C, Arboleya-Montes S, Azpiroz-Vidaur F, et al. *Probióticos, prebióticos y salud: evidencia científica*. Madrid, España: Ergon; 2016. p. 99-106.
56. Rodríguez-Gómez JM, Requena-Rolanía T. Probióticos: conceptos generales y aspectos tecnológicos. En: Abbaticchio A, Alonso-Larruscain IS, Álvarez-Calatayud G, Arajol-González C, Arboleya-Montes S, Azpiroz-Vidaur F. et al. *Probióticos, prebióticos y salud: evidencia científica*. Madrid, España: Ergon; 2016. p. 83-9.
57. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017;66(4):569-80.

58. Hevia A, Delgado S, Margolles A, Sánchez B. Application of density gradient for the isolation of the fecal microbial stool component and the potential use thereof. *Sci Rep.* 2015;5(1):16807.
59. Zhang F, Luo W, ShiY, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1755.
60. Young V. Therapeutic manipulation of the microbiota: past, present, and considerations for the future. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(11):905-9.
61. Smits L, Bouter K, de Vos W, Borody T, Nieuwdorp M. Therapeutic Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterology.* 2013;145(5):946-53.
62. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53: 994-1002.
63. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal E, de Vos W et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013; 368(5):407-15.
64. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, Greer N, Shaukat A, MacDonald R et al. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection. *Ann Intern Med.* 2015;162(9):630.
65. Reigadas E, Olmedo M, Valerio M, Vázquez-Cuesta S, Alcalá L, Marín M et al. Fecal Microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: Experience, protocol and results. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31(5):411-8.
66. Juul F, Garborg K, Bretthauer M, Skudal H, Øines M, Wiig H et al. Fecal Microbiota Transplantation for Primary *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2535-6.
67. McFarland LV. Alternative treatments for *Clostridium difficile* disease: what really works? *J Med Microbiol.* 2005; 54:101–11.
68. Choi H, Cho Y. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clin Endosc.* 2016;49(3):257-65.
69. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014;8:1569-1581.
70. Cui B, Feng Q, Wang H, Wang M, Peng Z, Li P et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: Safety, feasibility, and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:51-8.
71. Costello S, Soo W, Bryant R, Jairath V, Hart A, Andrews J. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(3):213-24.
72. Costello S, Hughes P, Waters O, Bryant R, Vincent A, Blatchford P et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis. *JAMA.* 2019;321(2):156-64.

73. Zhuang X, Xiong L, Li L, Li M, Chen M. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(1):28-38.
74. Johnsen P, Hilpüsch F, Cavanagh J, Leikanger I, Kolstad C, Valle P et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:17-24.
75. Halkjær S, Boolsen A, Günther S, Christensen A, Petersen A. Can fecal microbiota transplantation cure irritable bowel syndrome?. *World J Gastroenterol*. 2017;23(22):4112-20.
76. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. Oct 2012;143(4):913-967.
77. Kootte R, Levin E, Salojärvi J, Smits L, Hartstra A, Udayappan S et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metabolism*. 2017;26(4):611-9.
78. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A et al. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology*. 2015;149(1):223-37.
79. Tang G, Yin W, Liu W. Is frozen fecal microbiota transplantation as effective as fresh fecal microbiota transplantation in patients with recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection: a meta-analysis? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;88: 322e9.
80. 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: 142-9.
81. Wise J. Frozen faecal matter works as well as fresh for transplantation in *C difficile* patients. *BMJ* 2016;352: 138.
82. Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, et al. Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection—an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41: 46–53.
83. Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2012;142: 490–6.
84. Costello SP, Tucker EC, La Brooy J, et al. Establishing a fecal microbiota transplant service for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2016;62: 908–14.
85. Rohlke F, Stollman N. Fecal microbiota transplantation in relapsing *Clostridium difficile* infection. *Therap Adv gastroenterol*. 2012;5(6): 403-420.

86. Público. Excrementos que salvan vidas. 2015. Disponible en: <https://www.publico.es/ciencias/excrementos-salvan-vidas.html>
87. Quintàns Mouzo J. Un banco de heces para combatir una bacteria resistente. El País. 2018. Disponible en: https://elpais.com/elpais/2018/07/20/ciencia/1532119429_616804.html
88. Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan G et al. Effect of Oral Capsule– vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent Clostridium difficile Infection. JAMA. 2017;318(20):1985-93.
89. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2013;108:500-8.
90. 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;58:1515-22.
91. Brandt L, Aroniadis O. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. Gastrointest Endosc. 2013;78(2):240-49.
92. Link A, Lachmund T, Schulz C, Weigt J, Malfertheiner P. Endoscopic peroral jejunal fecal microbiota transplantation. Dig Liv Dis 2016; 48:1336–9.
93. 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: 142-9.
94. Hirsch B, Saraiya N, Poeth K, Schwartz R, Epstein M, Honig G. Effectiveness of fecal-derived microbiota transfer using orally administered capsules for recurrent Clostridium difficile infection. BMC Infec Dis. 2015;15(1):191.
95. Orenstein R, Dubberke E, Hardi R, Ray A, Mullane K, Pardi DS, et al. Safety and durability of RBX2660 (microbiota suspension) for recurrent Clostridium difficile infection: results of the PUNCH CD study. Clin Infect Dis 2016;62:596-602.
96. Dubberke ER, Lee CH, Orenstein R, Khanna S, Hecht G, Gerding DN. Results from a randomized placebo-controlled clinical trial of a RBX2660-a microbiota-based drug for the prevention of recurrent Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2018.
97. Quera R, Espinoza R, Estay C, et al. Bacteremia as an adverse event of fecal microbiota transplantation in a patient with Crohn's disease and recurrent Clostridium difficile infection. J Crohns Colitis 2014;8: 252–253.
98. Schwartz M, Gluck M, Koon S. Norovirus gastroenteritis after fecal microbiota transplantation for treatment of Clostridium difficile infection despite asymptomatic donors and lack of sick contacts. Am J Gastroenterol 2013;108:1367.

99. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1065-71.
100. Freedman S, Shahi S, Mangalam A. The "Gut Feeling": Breaking Down the Role of Gut Microbiome in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;15(1):109-25.
101. Chen J, Chia N, Kalari K, Yao J, Novotna M, Soldan M et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep*. 2016;6(1):28484.
102. Tremlett H, Fadrosch D, Faruqi A, Hart J, Roalstad S, Graves J et al. Associations between the gut microbiota and host immune markers in pediatric multiple sclerosis and controls. *BMC Neurol*. 2016;16(1):182.
103. Unger M, Spiegel J, Dillmann K, Grundmann D, Philippeit H, Bürmann J et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;32:66-72.
104. Sun M, Zhu Y, Zhou Z, Jia X, Xu Y, Yang Q et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- α signaling pathway. *Brain Behav Immun*. 2018;70:48-60.
105. Finegold S, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen M, Bolte E et al. Gastrointestinal Microflora Studies in Late-Onset Autism. *Clin Infect Dis*. 2002;35(s1):S6-S16.
106. Kang Y, Cai Y. Altered Gut Microbiota in HIV Infection: Future Perspective of Fecal Microbiota Transplantation Therapy. *AIDS ResHum Retroviruses*. 2019;35(3):229-35.
107. van Beurden YH, van Gils T, van Gils NA, Kassam Z, Mulder CJ, Aparicio-Pagés N. Serendipity in refractory celiac disease: full recovery of duodenal villi and clinical symptoms after fecal microbiota transfer. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(3):385-8. Shukla S, Budden K, Neal R, Hansbro P. Microbiome effects on immunity, health and disease in the lung. *ClinTrans Immunology*. 2017;6(3):e133.