



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

APLICACIÓN DEL TRASPLANTE FECAL PARA EL SII

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Noviembre 2020

Autor: Marina Megías Ruano

Modalidad: Revisión bibliográfica/Artículos científicos SCI

Tutor/es: Enrique Barraón Catalán

Contenido

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1 Síndrome del intestino irritable (SII)	3
2.2 Microbiota intestinal:	7
2.3 Concepto del trasplante de microbiota fecal (FMT)	10
3. OBJETIVOS	12
4. MÉTODOS	12
5. RESULTADOS: ENSAYOS CLÍNICOS	13
5.1 La transferencia alogénica de microbiota fecal induce conjuntos de genes relacionados con la inmunidad en la mucosa del colon de pacientes con síndrome de intestino irritable. (15).....	14
5.2 Eficacia del trasplante de microbiota fecal para pacientes con síndrome de intestino irritable en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo: (16) 14	
5.3 El trasplante de microbiota fecal reduce los síntomas en algunos pacientes con síndrome del intestino irritable con distensión abdominal predominante: resultados a corto y largo plazo de un ensayo aleatorizado controlado con placebo. (17)	14
5.1 INTRODUCCIÓN:.....	14
5.2 DISEÑO DEL ESTUDIO:	15
5.2.1 Selección de pacientes:.....	16
5.2.2 Seguimiento de los pacientes:.....	18
5.2.3 Donantes:.....	19
5.2.4 Tratamiento de las muestras:	20
5.3 RESULTADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	21
5.3.4 S. Holster y colaboradores:.....	21
5.3.5 M. El-Salhy y colaboradores:.....	26
5.3.6 T. Holvoet y colaboradores:	28
5 DISCUSIÓN	31
6 CONCLUSIONES	34
7 BIBLIOGRAFÍA	34

1. RESUMEN

Se sabe que el Síndrome del Intestino Irritable es un trastorno gastrointestinal funcional que es asociado con la disbiosis intestinal. Numerosos estudios han demostrado que hay una clara diferencia entre la microbiota de pacientes que presentan síntomas de SII y pacientes sanos, donde los primeros presentan mucha menor diversidad de especies bacterianas. Recientemente se ha observado el éxito del trasplante de material fecal (FMT) como alternativa terapéutica para la enfermedad recurrente por *Clostridium difficile*, el procedimiento ayuda a restaurar la homeostasis inicial del intestino. Por ello, ha sido sugerido como potencial tratamiento para pacientes con enfermedades que cursen con alteraciones en la flora intestinal como es el colon irritable.

El objetivo de esta revisión es analizar a nivel fisiológico y sintomatológico cómo responde el organismo de pacientes con síndrome del intestino irritable al trasplante de material fecal tanto de donantes (trasplante alogénico) como de los propios pacientes (autólogo).

El presente trabajo recopila los ensayos clínicos llevados a cabo desde 2015 en humanos sobre el FMT aplicado al SII. Tres estudios han cumplido los criterios de inclusión marcados y en todos ellos se muestran evidencias del efecto del FMT alógeno sobre la microbiota de los pacientes en diferentes parámetros como son los síntomas primarios y secundarios de la patología, así como cambios genéticos en la mucosa del intestino. Algunos de estos cambios observados son la disminución de la hinchazón y distensión abdominal, disminución de las flatulencias, regulación del tránsito intestinal y el nº de deposiciones, mejora en la calidad de vida y en la fatiga o la sobreactivación de genes relacionados con vías inmunitarias.

Con los resultados obtenidos se podría plantear el futuro uso del trasplante de material fecal en el tratamiento del síndrome del intestino irritable, así como otras patologías relacionadas con alteraciones en el microbioma intestinal.

Palabras clave: irritable bowel syndrome, fecal microbiota transplantation, microbiota, dysbiosis, gene-expression.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Síndrome del intestino irritable (SII)

El síndrome del intestino irritable (SII o IBS) representa el paradigma de los trastornos funcionales digestivos (TFD) en el campo de la patología digestiva.

Es el trastorno más comúnmente encontrado por los gastroenterólogos.

Es un TFD caracterizado por la presencia de dolor o molestia abdominal asociado a cambios en la frecuencia y/o consistencia de las deposiciones.

Como tal trastorno funcional, se asume que el paciente con un SII no presenta ninguna alteración bioquímica o estructural que pueda justificar la naturaleza de los síntomas.

El diagnóstico de SII se realiza de acuerdo con un sistema de clasificación basado en síntomas, los criterios de Roma, con guías actualizadas, la más recientemente publicada es Roma IV. En todos los casos, es condición necesaria la presencia de dolor, asociado a un cambio en la frecuencia o consistencia de las deposiciones, al menos 3 días al mes, por un periodo no inferior a 3 meses, y un comienzo de los síntomas de al menos 6 meses antes del diagnóstico. Dentro de esta categoría se reconocen 4 subtipos (figura 1):

- SII-E, con predominio de estreñimiento.
- SII-D, con predominio de diarrea.
- SII-M, patrón mixto.
- SII-No clasificado, patrón indefinido.

Criterios de Roma IV para el diagnóstico del síndrome del intestino irritable		
Dolor abdominal recurrente, como media, al menos un día a la semana en los últimos tres meses relacionado con dos o más de los siguientes criterios:		
<ul style="list-style-type: none"> • Se relaciona con la defecación. • Se asocia a un cambio de frecuencia de las deposiciones. • Se asocia a un cambio en la forma (aparición) de las deposiciones. 		
Los criterios deben cumplirse al menos durante los últimos 3 meses y los síntomas deben haberse iniciado como mínimo seis meses antes del diagnóstico		
En el SII-E:	En el SII-D:	En el SII-M:
25% de las deposiciones duras (Bristol 1-2) y <25% con heces líquidas (Bristol 6-7)	>25% de las deposiciones líquidas (Bristol 6-7) y <25% con heces duras (Bristol 1-2)	>25% de las deposiciones líquidas (Bristol 6-7) y >25% con heces duras (Bristol 1-2)
El hábito intestinal predominante se basa en la forma de las heces en los días con al menos una deposición alterada	El hábito intestinal predominante se basa en la forma de las heces en los días con al menos una deposición alterada	En el SII-No clasificado: <25% de las deposiciones líquidas (Bristol 6-7) y <25% con heces duras (Bristol 1-2)
El predominio de estreñimiento sólo puede ser establecido cuando el paciente es evaluado sin tomar medicación para tratar alteraciones del hábito intestinal	El predominio de diarrea sólo puede ser establecido cuando el paciente es evaluado sin tomar medicación para tratar alteraciones del hábito intestinal	

Figura 1: Criterios de Roma IV para el diagnóstico del síndrome irritable (1).

Síntomas que apoyan el diagnóstico, pero no forman parte de los criterios de Roma IV:

- a. Frecuencia de las deposiciones ≤ 3 veces por semana o > 3 veces por día.
- b. Esfuerzo defecatorio excesivo.

- c. Urgencia defecatoria.
- d. Sensación de evacuación incompleta.
- e. Emisión de moco en la deposición.
- f. Sensación de hinchazón abdominal.

Tiene una tasa de prevalencia a nivel mundial de 11,2% (2). Cabe mencionar que los trastornos funcionales producen un deterioro de la calidad de vida, superior incluso, al observado en otras dolencias orgánicas. Los pacientes con IBS sufren no solo de malestar gastrointestinal, si no que aproximadamente el 40-60% experimenta trastornos psicológicos comórbidos, como depresión o ansiedad. A pesar del alto coste tanto para los pacientes como para la sociedad (afecta negativamente a los recursos financieros de la sociedad), aun no se han descubierto intervenciones médicas totalmente eficaces.

Para hacer un diagnóstico preciso de SII, se recomienda incorporar los criterios de Roma IV junto con lo siguiente: historial del paciente (incluidas preguntas dietéticas), examen físico (incluido examen anorrectal), pruebas de laboratorio limitadas (como hemograma completo, C -proteína reactiva o calprotectina fecal, posible serología de la enfermedad celíaca), y cuando esté indicado (ya sea por las pautas recomendadas por edad del paciente, signos de alarma, antecedentes familiares, etc.), una colonoscopia y / o endoscopia digestiva alta así como otras pruebas (Lacy et al, 2016). Los diagnósticos alternativos que se deben considerar cuando los pacientes presentan sintomatología de SII incluyen enfermedad celíaca, colitis microscópica (MC), enfermedad inflamatoria intestinal (incluida la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), malabsorción de ácidos biliares, cáncer colorrectal y disinergia defecatoria.

En la práctica clínica se suelen confundir los síntomas del SII con otros diagnósticos gastrointestinales. Halpin y Ford (3) realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis sobre los síntomas del SII en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Obteniendo que, estos síntomas fueron significativamente más altos en pacientes con EII con enfermedad activa y en remisión (prevalencia general de aproximadamente 40%) que en comparación con los controles sin EII. Para poder guiar la terapia en estos pacientes y poder diferenciar patologías, se ha sugerido medir la calprotectina fecal como evaluación inicial.

Respecto a los tratamientos para este síndrome, al ser un trastorno multifactorial, los posibles tratamientos son diversos. Es muy importante la educación del paciente, administrándole medidas higiénico-dietéticas. El manejo farmacológico se orienta principalmente hacia el síntoma intestinal predominante del paciente (diarrea o estreñimiento), y en pacientes con SII-M puede ser necesaria una combinación de tratamientos.

Las opciones terapéuticas para aliviar el dolor abdominal en pacientes con IBS incluyen antiespasmódicos, aceite de menta, inhibidores selectivos de la

recaptación de serotonina (ISRS) y antidepresivos tricíclicos; Las intervenciones para trastornos intestinales como el SII con predominio de diarrea incluyen agonistas opioides, antibióticos, secuestrantes de sales biliares, probióticos, agonistas / antagonistas opioides mixtos y antagonistas 5-HT₃, el SII con predominio de estreñimiento se trata con activadores de los canales de cloruro, polietilenglicol (PEG), psyllium , y agonistas de guanilato ciclasa C (4).

El American College of Gastroenterology (ACG) realizó una revisión sistemática reciente sobre la eficacia de once terapias (tanto farmacológicas como no farmacológicas) para el tratamiento del SII (Ford et al., 2014). Las terapias se evaluaron en comparación con placebo o ningún tratamiento.

Las terapias no farmacológicas evaluadas por el ACG incluyeron manipulación dietética, fibra / psyllium, probióticos / prebióticos, aceite de menta y terapias psicológicas, incluida la hipnoterapia. Las dos terapias que recibieron altas recomendaciones de uso fueron, los agentes prosecretorios: linaclotida y lubiproston para el tratamiento de SII-E

Respecto a las intervenciones no farmacológicas, las cuales tienen como objetivo proporcionar alivio sintomático a los pacientes con SII, han demostrado, tras una revisión sistemática y un metaanálisis de 30 estudios, llevado a cabo por Ford et al. (5) que el tratamiento con la terapia psicológica multicomponente, la terapia cognitivo-conductual, la psicoterapia dinámica y la hipnoterapia ofrecían efectos beneficiosos.

Un enfoque creciente de la investigación clínica ha sido mejorar la sintomatología del SII a través de modificaciones dietéticas. La ingestión de alimentos puede generar síntomas debido a la estimulación de quimiorreceptores y mecanorreceptores a través de procesos osmóticos, secreciones alteradas, activación de reflejos motores y fermentación colónica (6). Los pacientes con SII tienen más posibilidades que la población general de mostrar reacciones adversas a alimentos. La intolerancia dietética de estos pacientes se ha atribuido al gluten, trigo, lactosa, oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles (o FODMAP), así como la malabsorción a la fructosa y/ o sorbitol. (7). Una reciente investigación cuyo objeto de estudio se basaba en una dieta sin gluten para pacientes con SII-D, obteniendo prometedores resultados en los que mejoraba significativamente las puntuaciones de gravedad de los síntomas: ansiedad, depresión, fatiga y calidad de vida) (8). También se ha demostrado que los síntomas abdominales e intestinales mejoran con la dieta baja en FODMAP, pero se recomienda ser supervisada por un nutricionista. (9) Además, se descubrió que una dieta rica en fibra soluble mejora la sintomatología global de los pacientes.

Por otro lado, se están investigando de manera paralela, terapias centradas en manipular/alterar la microbiota intestinal. Las bacterias intestinales (microbiota GI) utilizan los alimentos no digeridos que pasan por el intestino, jugando un papel muy importante en los procesos gastrointestinales y la salud en general. A raíz de esto, existen dos fuentes principales de estudio, una los probióticos y otra el trasplante fecal. Varios estudios han concluido que los probióticos tienen efecto positivo en la distensión abdominal y las flatulencias, mejorando pues la

sintomatología. El trasplante fecal (FMT) supone una nueva línea de investigación en manipulación de la microbiota intestinal, que a diferencia de los probióticos (que tienen como objetivo alterar la microbiota nativa) esta, introduce una comunidad de microorganismos intestinales para reemplazar o reparar la microbiota originaria. (10)

2.2 Microbiota intestinal:

Se denomina flora, biota o microbiota a todo conjunto de microorganismos que viven en relación con el tipo de comensal o de mutualismo (simbiosis). Trillones de bacterias, virus, hongos, arqueas y organismos eucariotas viven dentro del tracto gastrointestinal humano y forman lo que se denomina colectivamente microbioma intestinal. Estos organismos representan más del 50% de las células que se encuentran dentro del cuerpo humano y pesan hasta 2 kg en un adulto promedio. El estómago y el intestino delgado tienen pocos organismos debido al ambiente ácido, la presencia de bilis, jugo pancreático y los movimientos peristálticos, lo cual limita una estable colonización. Es particularmente en el colon, donde se encuentra la mayoría de la microbiota que vive e interactúa con el huésped humano (11).

El término microbioma, hace referencia al conjunto de genes (genoma) de los organismos que integran la microflora o microbiota. El conocimiento en este campo, se ha expandido velozmente en los últimos 10 años, potenciado por la mayor disponibilidad y menor costo en las técnicas de secuenciación molecular. Ello ha proporcionado evidencias del papel vital del microbioma intestinal en la nutrición, el metabolismo normal, la función inmunológica, la fisiología y la prevención de enfermedades. Además de las acciones directas producidas sobre la mucosa intestinal y el sistema nervioso entérico, muchos mediadores químicos producidos por la MI ingresan al torrente sanguíneo y se comunican con órganos distales como el cerebro, el corazón y el hígado.

A pesar de que actualmente no hay una definición estándar de microbioma intestinal sano, las características principales se basan en una microbiota intestinal con altos niveles de diversidad, estabilidad, resistencia al cambio relacionado con el estrés (antibióticos, infecciones e inmunosupresión).

Por largo tiempo se consideró que los seres humanos nacíamos con el intestino estéril y este comenzaba a colonizarse según la vía de nacimiento. En el parto, con bacterias de la flora intestinal y vaginal de la madre; en el caso de cesárea, por gérmenes de la piel. Recientemente se ha puesto en evidencia que el contacto microbiano comienza antes del nacimiento, a partir de la microbiota materna. Esta colonización inicial se complementa por la forma de alimentación del recién nacido y por el contacto íntimo entre la madre y el niño. La leche materna es el principal factor en el desarrollo y composición de la microflora del neonato. Esta colonización inicial es fundamental tanto en la inducción de la inmunidad adaptativa como en la programación metabólica temprana. A los 3 años de edad las bacterias dominantes en el microbioma intestinal son similares a las del adulto, manteniéndose relativamente estables.

La MI se considera un “órgano” entre cuyas funciones se han descrito las siguientes:

- 1- Barrera protectora
- 2- Metabólicas
- 3- De absorción
- 4- Inmunológicas
- 5- De síntesis de vitaminas

Se estima que el organismo humano alberga unos 100 billones (millones de millones) de microorganismos. En un adulto el microbioma intestinal puede contener más de 1.000 especies, unos 470 filotipos y, se ha contabilizado entre 5 y 10 millones de genes no redundantes.

Se sabe que todas las personas comparten sólo un pequeño número de especies. Se ha clasificado a los individuos en tres enterotipos identificados por la variación en la cantidad de cada uno de los géneros predominantes en el colon: 1. *Bacteroides*, 2. *Prevotella* y 3. *Firmicutes*. (Figura 2)

La microbiota intestinal puede variar de un individuo a otro, incluso en el mismo individuo por diferentes circunstancias. Hasta el día de hoy se sabe que influye: el medio ambiente, la carga genética y el tipo de dieta, además del estrés, las infecciones, la ingesta de antibióticos, la edad (el envejecimiento origina una inmunosenescencia, con agotamiento de células T y cambios en la MI).

La ingesta de grasas y proteínas de origen animal y bajo contenido en fibra, como es el caso de las poblaciones occidentales, contienen mayores niveles de *Bacteroides* y *Clostridium* (filo *Firmicutes*) y menor cantidad de bacterias lácticas que la microbiota de las poblaciones orientales. Las dietas ricas en polisacáridos y proteínas vegetales no digeribles, favorecen que predomine el género de bacterias *Prevotella* (filo *Bacteroidetes*), como sucede en las poblaciones rurales africanas. Todo ello hace que se consideren las dietas a largo plazo como un prometedor instrumento para modular la microbiota, influyendo tanto en la salud como en la enfermedad. (12)

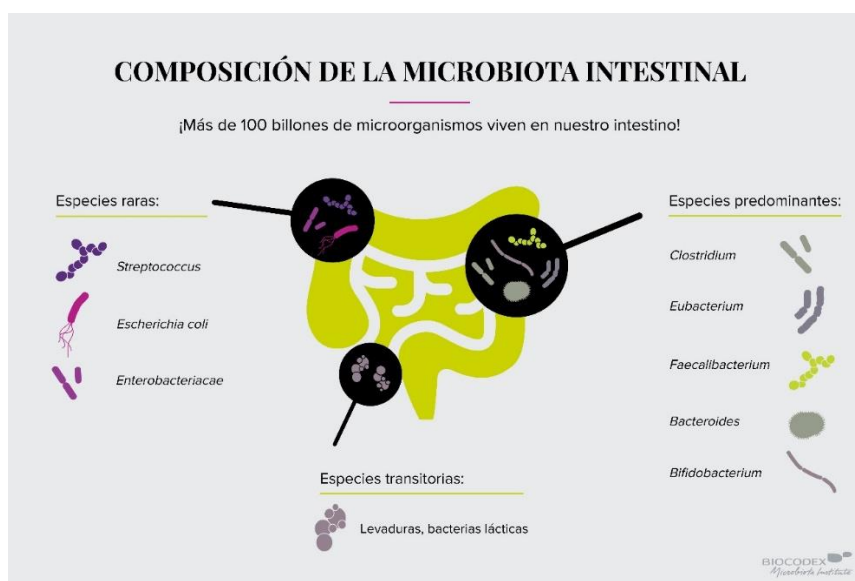


Figura 2: composición de la microbiota intestinal (13)

Además, existen evidencias de que la microbiota interactúa directamente con el sistema nervioso central para influir en el comportamiento, el estado de ánimo, la respuesta al estrés y la salud psicológica, incluso en el desarrollo de trastornos de ansiedad y depresión a través del flujo aferente de moléculas sintetizadas por la microbiota intestinal denominado **eje intestino-cerebro o eje microbiota-intestino-cerebro**. Si bien hasta la fecha no se conoce con precisión la manera de comunicación, se sabe al menos que es por medio del nervio vago. (12)

Este eje está formado por la microbiota, el sistema nervioso entérico, el sistema nervioso autónomo, el sistema neuroendocrino, el sistema neuroinmune y el sistema nervioso central. El sistema nervioso entérico se encarga del funcionamiento básico gastrointestinal (motilidad, secreción mucosa, flujo sanguíneo), y el control central de las funciones del intestino se lleva a cabo gracias al nervio vago. Este complejo eje conforma un sistema de comunicación neurohumoral bidireccional conocido desde hace tiempo. Son muchos los trabajos que apoyan su existencia. Así, existe una correlación entre las alteraciones de la microbiota y la encefalopatía hepática, la ansiedad, el autismo o el colon irritable. En estas enfermedades existe una disbiosis¹ que genera cambios en la motilidad gastrointestinal, afecta a las secreciones y produce una hipersensibilidad visceral. En estas circunstancias se ven alteradas las células neuroendocrinas y las del sistema inmune, modificando la liberación de neurotransmisores, lo que se podría traducir en las diferentes manifestaciones psiquiátricas. A su vez, estudios en modelos animales expuestos a diferentes situaciones de estrés han evidenciado variaciones en la composición de la microbiota. De esta manera se puede postular la comunicación bidireccional en este eje; la microbiota afecta al comportamiento humano y, a su vez, alteraciones en él producen cambios en la microbiota. (Figura 3) (14)

¹ Se define como el desequilibrio o estado de mala adaptación del microbioma en el que éste se deteriora disminuyendo la diversidad microbiana y promoviendo la expansión de taxones bacterianos específicos. Los mecanismos que la causan aún no están claros, se ha relacionado con la toma de ciertos medicamentos como antibióticos, consumo de alcohol y tabaco, estrés, infecciones bacterianas, virales o parasitarias, cambios bruscos del entorno y de la dieta, diversas enfermedades, entre otros.

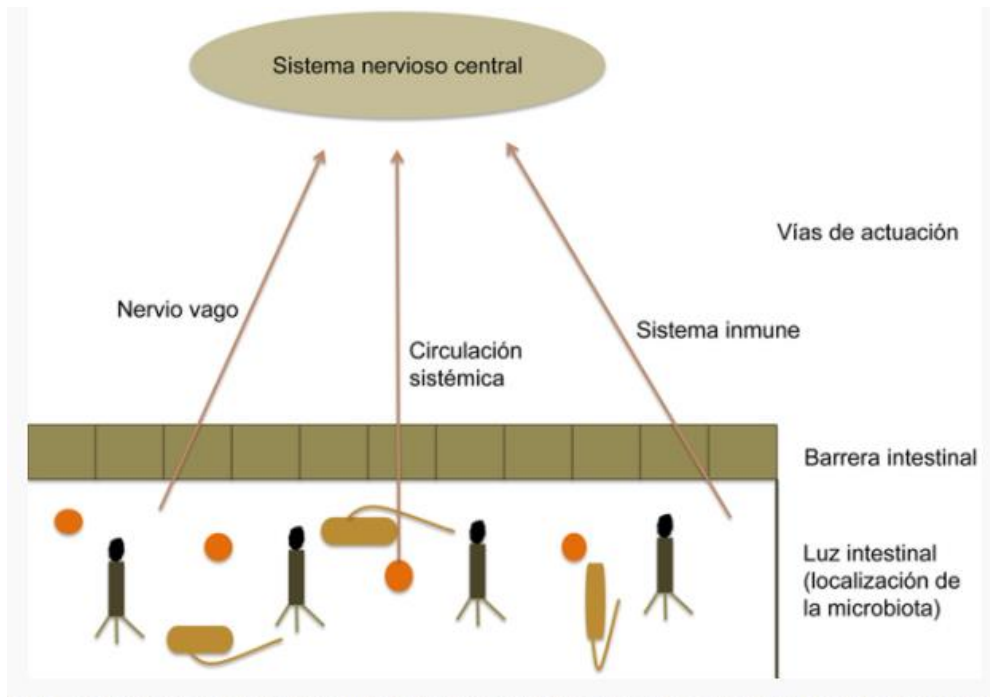


Figura 3: Eje-Microbiota-intestino-cerebro Las señales que llegan al sistema nervioso central procedentes de la microbiota pueden ser: a través de la estimulación directa del vago desde el sistema nervioso entérico; gracias a la producción de metabolitos, como pueden ser neurotransmisores, hormonas o metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta; o a través del sistema inmune, que se activa por la microbiota y libera citocinas que pueden actuar sobre el sistema nervioso central.

El perfil bacteriano intestinal en pacientes con SII presenta diferencias con el de pacientes sanos. El intestino de estos enfermos presenta menor cantidad de bacterias productoras de butirato: *Erysipelotrichaceae* y *Ruminococcaceae spp* y mayor abundancia en bacterias productoras de metano: *Methanobacteriales spp*. Además, estos sujetos presentan más cantidad de *Lactobacillus* y *Ruminococcus spp* y menos de, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, y *Erysipelotrichaceae spp*. La importancia de las bacterias productoras de butirato se basa en que los ácidos grasos de cadena corta son el producto de fermentación por parte de las bacterias, de los carbohidratos no digeridos. Además, son el principal sustrato del colonocito, estimulando la absorción de sodio y agua en el colon y la acción trófica sobre las células intestinales, regulando las defensas y la barrera intestinal. Por ello la falta de las bacterias generadoras de estas sustancias supone un problema para el óptimo funcionamiento del intestino. (15)

2.3 Concepto del trasplante de microbiota fecal (FMT)

El FMT consiste en la introducción de una suspensión de material fecal de un donante sano, debidamente procesada y preparada, en el tracto gastrointestinal de otra persona, generalmente un paciente que presenta una patología concreta,

con el fin de manipular la composición de la microbiota del destinatario, contribuyendo al tratamiento de su problema.

La selección y el cribado del donante no se ha estandarizado, por lo que los criterios en los diversos estudios son variables. Es muy importante delimitar los criterios de exclusión, ya que la salud del donante es el mayor indicador de microbiota sana y la seguridad del paciente es la principal preocupación. La entrevista con el donante es especialmente importante para identificar riesgo de enfermedades, sobre todo las que pueden pasar desapercibidas por no tener pruebas diagnósticas específicas, por ser estas poco sensibles o no ser útiles en el periodo ventana. Los criterios de exclusión son:

ABSOLUTOS
<p>Infecciosos: Infección por VIH, hepatitis B y C Riesgo de transmisión (en los últimos 12 meses) de VIH, hepatitis B y C.</p>
<p>Conductas sexuales de riesgo Uso de drogas ilícitas Tatuajes o piercings en los últimos 6 meses Actual o historia previa de encarcelamiento</p>
<p>Enfermedad transmisible actual</p>
<p>Factores de riesgo de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob</p>
<p>Viajes en los últimos 6 meses a países con enfermedades diarreicas endémicas o de alto riesgo de diarrea del viajero</p>
<p>Comorbilidades gastrointestinales Enfermedad inflamatoria intestinal Síndrome de intestino irritable, estreñimiento crónico o diarrea crónica Antecedentes de neoplasia maligna gastrointestinal o poliposis</p>
<p>Factores que pueden alterar la microbiota intestinal Uso de antibióticos en los últimos 3 meses</p>
<p>Uso de medicación inmunosupresora: glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina, agentes biológicos</p>
<p>Uso de tratamiento antineoplásico</p>
<p>Específicos del receptor Ingesta reciente de alérgeno al cual el receptor es alérgico</p>

RELATIVOS
<p>Cirugía mayor previa en el aparato digestivo</p>
<p>Enfermedades autoinmunes tipo esclerosis múltiple, enfermedades del tejido conectivo diabetes mellitus tipo 2</p>
<p>Síndrome metabólico</p>
<p>Enfermedades atópicas (asma, eccema, patologías eosinofílicas del tracto gastrointestinal)</p>
<p>Síndromes de dolor crónico (fibromialgia, síndrome de fatiga crónica)</p>

Tras la entrevista, el cribado del donante es similar al requerido en un trasplante de órganos. En ambos casos el objetivo es evitar la transmisión de enfermedades infecciosas al receptor. Sin embargo, en el FMT también se analizan las heces del donante, así como se realizan estudios en sangre. La frecuencia con la que debe repetirse el cribado habitual del donante para volver a donar heces no ha sido establecida. Se ha propuesto que un intervalo adecuado sería cada 3 o 4 meses. (16)

3. OBJETIVOS

El objetivo de este TFG se basa en analizar el grado de evidencia clínica en la mejora de los síntomas relacionados con el síndrome del colon irritable (SII) utilizando como tratamiento en monoterapia el trasplante fecal (TMF). Para ello se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Identificar aquellos estudios en humanos que hayan tratado este tema.
2. Evaluar su evidencia científica.
3. Extraer las conclusiones sobre el estado actual de la evidencia científica sobre el tema.

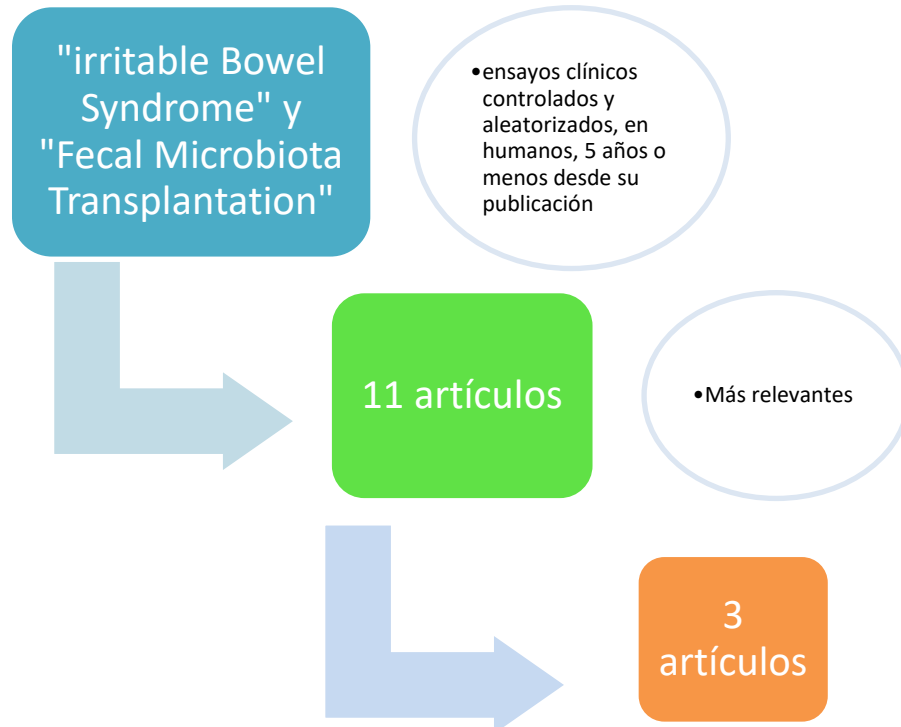
4. MÉTODOS

En primer lugar, se ha realizado una intensiva búsqueda para tratar de explicar el Síndrome del Intestino Irritable, su posible etiología y la relación de esta con la microbiota, así como una explicación general del trasplante de microbiota fecal. Las fuentes de información con las que se ha trabajado han sido la base de datos de Pubmed, Scielo y la plataforma ResearchGate.

Las palabras clave usadas en Pubmed han sido "Irritable Bowel Syndrome", "Irritable Bowel Syndrome/etiology", "Irritable Bowel Syndrome/physiopathology" "gut microbiota", "dysbiosis" y "fecal microbiota trasplantation". Se han incluido todo tipo de artículos (revisiones, ensayos clínicos, etc.) que estuviesen basados en humanos o animales.

En segundo lugar, se realizó una segunda búsqueda para identificar los ensayos clínicos que mostrasen datos significativos en la aplicación del trasplante de microbiota fecal al síndrome del intestino irritable y que fuesen lo más actuales posibles, con un máximo de antigüedad de cinco años. Tras aplicar estos criterios se obtuvieron inicialmente 11 trabajos. Teniendo en cuenta los trabajos con mejor diseño experimental, finalmente 3 artículos fueron seleccionados valorándolos mediante la escala de Jadad, elegidos en base a los valores más altos y a la mayor relevancia clínica para el tema tratado. La ecuación de búsqueda fue la siguiente:

- ("Irritable Bowel Syndrome"[Mesh]) AND "Fecal Microbiota Transplantation"[Mesh] Filters: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, in the last 5 years, Humans



La calidad metodológica de los tres ensayos clínicos fue valorada mediante la escala Jadad. Este método se basa en un sistema de puntuación dado según una serie de preguntas como:

- 1) ¿El estudio se describe como aleatorizado o randomizado?
 - 2) ¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?
 - 3) ¿Es adecuado el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización?
 - 4) ¿El estudio se describe como doble ciego?
 - 5) ¿Se describe el método de enmascaramiento y este método es adecuado?
 - 6) ¿Es adecuado el método de enmascaramiento?
 - 7) ¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?
- En las preguntas 1, 2, 4, 5 y 7, si la respuesta es "sí", se suma un punto y si es "no", no se suma ninguno. En las preguntas 3 y 6 si la respuesta es "sí", no se suma ningún punto, y si la respuesta es "no", se resta un punto. La puntuación total va de 0 a 5, siendo más riguroso cuanto más alta es la puntuación.

5. RESULTADOS: ENSAYOS CLÍNICOS

Se han seleccionado 3 ensayos clínicos en base a la actualidad y relevancia en el tratamiento para el síndrome del colon irritable, de acuerdo a las reglas de Jadad, ya mencionadas anteriormente. Tratándose pues, de ensayos clínicos

controlados con placebo, doble ciego y aleatorizados en grupos paralelos. Los ensayos a tener en cuenta son:

- 5.1 [La transferencia alogénica de microbiota fecal induce conjuntos de genes relacionados con la inmunidad en la mucosa del colon de pacientes con síndrome de intestino irritable.](#) (17)
- 5.2 [Eficacia del trasplante de microbiota fecal para pacientes con síndrome de intestino irritable en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.](#) (18)
- 5.3 [El trasplante de microbiota fecal reduce los síntomas en algunos pacientes con síndrome del intestino irritable con distensión abdominal predominante: resultados a corto y largo plazo de un ensayo aleatorizado controlado con placebo.](#) (19)

En ellos se muestran los posibles beneficios del trasplante fecal en pacientes que padecen este síndrome, analizando y comparando la respuesta entre pacientes con material fecal autólogo (placebo) y alógeno, así como intentando entender el mecanismo que se produce en la microbiota al realizar estas intervenciones. Con dicha selección se pretende obtener una perspectiva más clara de esta posible y emergente alternativa terapéutica, analizando sus mecanismos y resultados terapéuticos.

5.1 INTRODUCCIÓN:

Como se ha mencionado anteriormente, el SII es un trastorno gastrointestinal con una prevalencia de 11,2% aproximadamente en la población mundial. (2) Se trata de una patología funcional, que, aunque no aumenta la mortalidad, reduce considerablemente la calidad de vida. La fisiopatología del IBS es desconocida, pero de manera general se acepta que el eje microbiota-intestino-cerebro juega un papel importante en el síndrome. Anomalías en este eje producen hipersensibilidad visceral, alteraciones en la microbiota y cierto grado de inflamación. Se ha demostrado que la microbiota de estos pacientes es diferente a los sujetos sanos, mostrando una baja diversidad bacteriana, lo que se conoce como disbiosis (20) (21) (22), se considera que ésta es uno de los factores que contribuyen a la etiología del SII. Muchos estudios han tratado de corroborar este hecho, por ejemplo, L. Crouzet et al. realizaron FMT de pacientes con IBS a ratas libres de microbios lo cual provocaba en estas, síntomas similares al SII (23). También se ha observado moderado éxito de los antibióticos y probióticos en el tratamiento del SII, situando como potencial diana terapéutica la microbiota intestinal.

A pesar del gran número de estudios que respaldan estas teorías, no se ha conseguido una firma microbiótica estándar para dicho síndrome. La única observación que se repite en varios estudios es la presencia de un alto porcentaje de de *Firmicutes/Bacteroides* en pacientes con SII en comparación con grupos control (24). Además, este parámetro se ha relacionado con el tiempo de tránsito y la consistencia de las heces (25) (26) (27), por lo que es necesario

diferenciar entre pacientes con síntomas predominantes de estreñimiento o diarrea. El tratamiento que utiliza como diana terapéutica la microbiota parece ser más efectivo en pacientes con hinchazón y flatulencias, ya que es el perfil de pacientes que muestran como señal principal la alteración de ésta. Además, se ha demostrado que la dieta regula los síntomas de IBS. La denominada dieta baja en FODMAPs (baja en mono, di y oligosacáridos fermentables, así como polioles) es efectiva a la hora de disminuir los síntomas asociados a flatulencias, distensión abdominal, diarrea y síntomas similares. Esto se debe a la disminución de la fermentación por parte de las bacterias del colon de estas sustancias (28) (29). Asimismo, se ha corroborado que alterar el contenido de FODMAPs afecta a la composición de la microbiota fecal. Pero, a pesar de ello, esta dieta a largo plazo produce cambios negativos en la microbiota, ya que reduce la abundancia de bacterias y la cantidad relativa de las generadoras de butirato, el grupo Clostridioides (28).

Al contrario que el seguimiento de una dieta específica, el trasplante de microbiota fecal se considera una manera más eficiente de cambiarla.

A raíz del éxito del trasplante de microbiota fecal en el tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile*, esta terapia ha sido propuesta como alternativa al tratamiento de otras patologías digestivas como es el caso del SII.

La decisión de realizar estos estudios mostrados se basa en resultados obtenidos en ensayos anteriores, tanto resultados prometedores en los que se observan mejora de pacientes tratados con material fecal alógeno, como en ensayos que han resultado ser contradictorios (30) (31), lo cual podría deberse a que no todos los pacientes tienen alteraciones en la MI y además, el grado de alteración depende de los subtipos de SII. T. Holvoet y colaboradores se centraron en un específico subtipo de IBS, en el que predominan los síntomas de hinchazón, distensión abdominal y flatulencias, con el objetivo de corroborar las indagaciones mencionadas previamente.

M. El-Salhy y colaboradores centran sus objetivos en arrojar algo de luz a hallazgos contradictorios encontrados en ensayos previos en los que se realizó FMT de donantes a pacientes con IBS, en uno de ellos se encontraron mejorías mientras que en el otro no se obtuvo ningún efecto.

S. Holster y colaboradores presentan como principal objetivo investigar la respuesta génica de la mucosa de individuos con SII frente al trasplante de material fecal, tanto de un donante (trasplante alogénico) como del propio paciente (trasplante autólogo), tratándose del primer ensayo que analiza la fisiología de este proceso.

5.2 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Al estar seleccionados bajo las reglas de Jadad, los 3 son ensayos clínicos controlados, doble ciego, aleatorizados y en grupos paralelos.

Los ensayos fueron aprobados por comités éticos: Comité Ético de la Universidad de Uppsala, Suecia (número de registro 2013/180) (17) , Comité Ético Regional para Investigaciones de Medicina y Salud (REC) de Bergen, Noruega (registro 2017/1197/REK) (18) y el Comité Ético del Hospital Universitario de Ghent (EC2014/0631) (19) y registrados en ClinicalTrials.gov.

5.2.1 Selección de pacientes:

- **S. Holster et al** siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki, seleccionaron 17 pacientes del Hospital Universitario de Örebro (Suecia) que cumplieran los criterios de Roma III, estando todos los subtipos de SII incluidos, así como los postinfecciosos. Las razones de exclusión fueron: otras patologías gastrointestinales, reciente cirugía gastrointestinal complicada, enfermedad no gastrointestinal, demencia, depresión severa, enfermedades psiquiátricas, endometriosis severa, intolerancia a lactosa, celiaquía, embarazo o lactancia o tratamiento con antibióticos en las últimas 4 semanas, así como la ingesta de probióticos en este periodo. El abuso de alcohol y/o drogas también se consideró un factor excluyente.
- **M. El-Salhy et al** incluyeron a 165 pacientes, pertenecientes a un solo centro, la clínica ambulatoria del Hospital de Stord (Noruega), en base a los criterios de Roma IV. Fueron aleatorizados por la web <http://www.randomization.com>, por una enfermera que no participó en el estudio. Se asignaron en proporción 1:1:1 a placebo, 30g FMT y 60g FMT respectivamente (figura 4). Todos los pacientes habían experimentado síntomas de IBS durante mucho tiempo (media de 17 años, rango de 9-25 años) sin incluir SII postinfeccioso. Se obtuvo la historia clínica de todos los pacientes y se les realizó un examen físico completo, así como análisis de sangre para hemograma, electrolitos y marcadores inflamatorios que incluían calprotectina fecal, pruebas hepáticas y de función tiroidea. Además, se les realizó una gastroscopia con biopsias duodenales y una colonoscopia con biopsias para excluir otras patologías gastrointestinales. Todos los pacientes asumieron una dieta específica pautada por el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) (32) durante al menos 3 meses antes de la intervención, esta no resultó efectiva, no se produjo una mejora en los síntomas incluido el hábito intestinal, dolor abdominal o hinchazón/distensión. Por lo que, los pacientes fueron catalogados como no respondedores a una dieta modificada por el NICE y dejaron de consumirla al comenzar el ensayo. Se les impartió un curso de 12 horas sobre el tratamiento para IBS durante dos días, impartido por gastroenterólogos, psiquiatras, fisioterapeutas, nutricionistas y enfermeros. Los síntomas de los pacientes mejoraron tras participar en este curso, lo cual es un dato fiable ya que concuerda con un informe publicado sobre un curso similar (33).

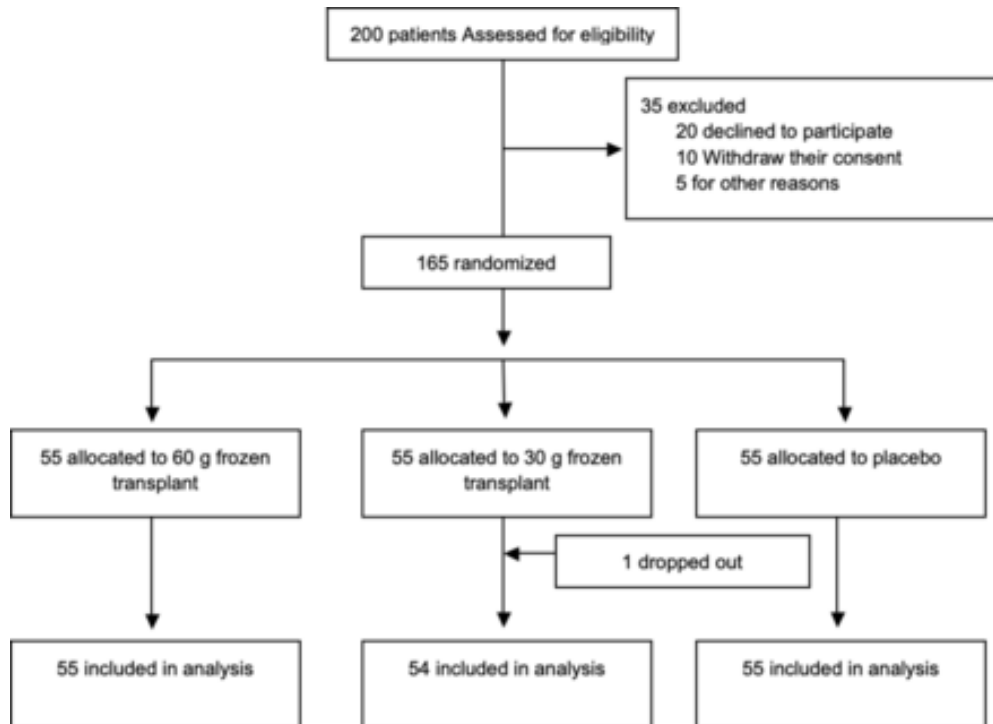


Figura 4: Diagrama de normas consolidadas de informes de ensayos que muestra el reclutamiento y la aleatorización del paciente (18)

T. Holvoet et al. reclutaron en el Hospital Universitario de Ghent (Bélgica) pacientes con SII en base a los criterios de Roma III, estos cumplían como criterios mínimos que el IBS fuera refractario que hubiera fallado en al menos 3 tratamientos, y edad entre 18-75 años. Solo los pacientes con SII-D o SII-M con un alto componente en distensión abdominal y flatulencias podían ser elegidos. Los criterios de exclusión fueron: previo diagnóstico de celiaquía, SII con estreñimiento predominante e intolerancia a la lactosa, previa cirugía gastrointestinal, uso de antibióticos en los 3 meses anteriores o embarazo. También fueron excluidos del ensayo pacientes con serias comorbilidades o graves trastornos psiquiátricos. Los pacientes se eligieron de manera aleatoria por personal que no pertenecía al ensayo. La aleatorización se asignó en proporción (2:1) para FMT activo o placebo respectivamente. En un inicio, el estudio contaba con 136 pacientes con SII refractario. 73 fueron excluidos del estudio por no tener suficientes síntomas de hinchazón abdominal, por tener SII con estreñimiento predominante o por presentar enfermedades psiquiátricas importantes. Un paciente fue excluido porque no consiguieron introducir correctamente la sonda nasoyeyunal. Al final el estudio contaba con un total de 62 pacientes. A 43/62 se les administró la materia fecal del donante y a 19/62 se les administro su propia materia fecal (placebo). Un individuo del grupo placebo se suicidó a los 10 días de la intervención. (figura 8)

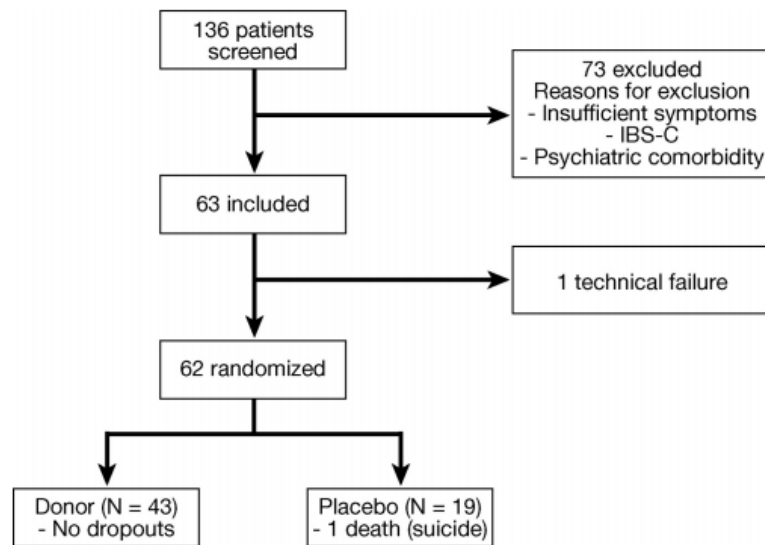


Figure 1. Flowchart of patient inclusion. IBS-C, irritable bowel syndrome, predominant constipation.

Figura 5: Diagrama de flujo de la inclusión de los pacientes. SII-C, síndrome de intestino irritable con estreñimiento predominante. (19)

5.2.2 Seguimiento de los pacientes:

En los 3 ensayos, hubo una media de 2 y 3 visitas con recogida de material biológico post trasplante:

S. Holster et al., dos semanas antes de la intervención, al igual que dos y ocho semanas después, se realizó a los pacientes una sigmoidoscopia con biopsia, todas mediante unos criterios estándar: 20-25cm desde el orificio anal, en el cruce con la *arteria iliaca communis*. Mientras que, los pacientes de M. **El-Salhy et al.**, fueron vistos 2 veces, una al comienzo del estudio y otra al mes del trasplante. En cada una de estas vistas proporcionaron una muestra fecal y rellenaron unos cuestionarios específicos. También cumplimentaron unos cuestionarios similares a las 2 semanas y 3 meses del FMT, los cuales enviaron por correo. Además, se pidió a los pacientes que registran mediante un diario, sus hábitos intestinales y cualquier tipo de efecto adverso. Se permitió como tratamiento de rescate durante el periodo del estudio polietilenglicol y loperamida. **T. Holvoet y colaboradores** monitorizaron los individuos durante 3 meses, a las 4,8 y 12 semanas de la intervención, además, tuvieron una consulta un año después, en la que se les realizó una encuesta con las siguientes valoraciones:

- ¿Siente mejora en los síntomas generales del SII tras el trasplante?
- ¿Siente mejoras en su sensación de hinchazón desde el trasplante?

También incluyó un cuestionario general de síntomas del IBS.

A mitad del ensayo los pacientes que recibieron placebo y los que no respondieron al trasplante del donante, se les ofreció una segunda intervención, bien del donante inicialmente seleccionado en el caos de los

pacientes con trasplante autólogo (placebo), o bien se reclutó un nuevo donante para los trasplantes alogénos que no dieron resultados. Se les realizó un seguimiento de 12 semanas y un cuestionario al año, siguiendo los protocolos establecidos.

5.2.3 Donantes:

Todos se reclutaron en base a unos criterios que, en general son comunes a todos los ensayos, excepto en algunas diferencias. En el primer estudio analizado, el principal requisito aparte de que no cumpliera los criterios de exclusión (figura 5) indicados por Holster et al. (34) era que en sus muestras fecales mostrara abundancia en bacterias productoras de butirato.

Table 1. Exclusion criteria for donors
Current communicable diseases
Known organic gastrointestinal disease
Gastrointestinal malignancy or polyposis
History of major gastrointestinal surgery
Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract
Known or high risk of infectious diseases such as HIV or hepatitis
Nongastrointestinal malignancy
Dementia, severe depression, major psychiatric disorder
Metabolic syndrome
Autoimmune diseases
Allergies
Chronic pain syndromes
Severe or morbid obesity
Pregnancy or breast-feeding
Use of immunosuppressive or chemotherapy agents
Antimicrobial treatment within last 6 months
Abuse of alcohol or drugs
Tattoo or body piercing obtained within the 6 months before screening
High-risk sexual behaviours
Travelling to areas with endemic diarrhea during 3 months before screening
Positive stool tests for <i>Clostridium difficile</i> toxin, enteral pathogens ^a , ova, parasites, Giardia antigen, cryptosporidium antigen
Positive blood tests for HIV, Hepatitis A, B, or C
^a <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , enteroinvasive <i>E. coli</i> (EIEC), <i>Campylobacter</i> , enterohaemorrhagic <i>E. coli</i> (EHEC), enterotoxigenic <i>E. coli</i> (ETEC), <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Vibrio</i> and <i>Plesiomonas shigelloides</i> .

Figura 6: criterios de exclusión para los donantes. (34)

En el caso del segundo ensayo, se eligió un solo donante en base a su historia clínica y estilo de vida. Además, se le realizó examen físico y psicológico, así como análisis de sangre. Durante el cribado previo, se descartó a aquellos que presentaron cualquier infección/patología tanto pasada como presente. El

donante elegido era un hombre atleta caucásico de 36 años, no fumador, sano, no medicado y con un IMC de 23.5kg /m². Nacido por parto vaginal y amantado. Solo tratado con antibióticos 3 veces en su vida. Además de llevar una dieta específica durante 12 meses, tomó suplementos de vitaminas, fibra, minerales y proteínas. Su microbiota fue analizada siendo el resultado una normobiosis. El donante donó sus heces en 18 meses, siendo sus muestras comprobadas cada 3 meses. Estas permanecieron en normobiosis con mínimas variaciones.

En el tercer ensayo, La materia fecal objeto del FMT fue recogida de 2 donantes sanos. Para el protocolo de selección los donantes tenían que tener entre 18 y 65 años, un tránsito normal y no padecer ninguna enfermedad gastrointestinal, así como síntomas. Además, se les realizó análisis de sangre en los que se examinaban numerosos parámetros: hepatitis A, B, C y E; HIV 1 y 2, y *Treponema pallidum*. También les realizaron screenings de *Salmonella (spp)*, *Shigella spp*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Campylobacter spp*, *C. difficile* y *Aeromonas spp*.

5.2.4 Tratamiento de las muestras:

Los ensayos a estudio utilizaron diferentes técnicas, explicadas a continuación:

- En el ensayo de S.Holster y colaboradores, se utilizaron biopsias almacenadas en RNAlater² a -80°C para almacenar todo el ARN. Para aislar el ARN se utilizó *Qiagen RNeasy Mini Kit*. Las estimaciones de la expresión del conjunto de sondas se calcularon mediante *multiarray analysis (RMA) algorithm*. El conjunto de sondas fue reformulado usando la información del genoma actual según Dai et al. (35), basado en las anotaciones del genoma proporcionada por la base de datos Entrez Gene, dando lugar a la elaboración de 29.635 perfiles de genes únicos. Se compararon los datos de expresión génica en biopsias del colon entre dos semanas después de FMT y el punto de partida y ocho semanas y el punto de partida, respectivamente. Tanto para el grupo autólogo como alogénico. Para comprobar cambios biológicamente significativos en la expresión de genes se utilizó el análisis de enriquecimiento del conjunto de genes (GSEA).
- En el caso de M. El-Salhy et al., las muestras del “superdonante” y de los pacientes fueron congeladas de inmediato a -20°C hasta que se transportaron al laboratorio, donde fueron mantenidas a -80°C. Durante los dos días previos al trasplante se descongelaron a 4°C. El día del trasplante se pesaron 30g y 60g con 40 mL de solución salina estéril (0.9 NaCl), seguidamente se filtraron en un hisopo no tejido y se almacenaron en jeringas estériles de 50mL, selladas y mantenidas a 4°C hasta el

² Solución acuosa estabilizadora que impregna la mayoría de los tejidos rápidamente para estabilizar y proteger el ARN en las muestras frescas, eliminando la necesidad de congelar inmediatamente. Los tejidos pueden ser almacenados indefinidamente en esta solución a -20°C o por debajo.

momento del trasplante. Cada trasplante se administró al duodeno distal a través de un gastroscopio.

- Por último, en T. Holvoet y colaboradores, las heces frescas recién recolectadas fueron refrigeradas a 4°C y procesadas después de 6 horas. Las muestras fueron disueltas en 300 mL de solución salina al 0.9% de NaCl. La solución obtenida fue filtrada y transferida a jeringuillas de 60 mL. Durante la prueba los donantes mantuvieron una dieta estricta y fueron estrechamente supervisados, para que así, no hubiera variaciones en la microbiota.

Se realizó una preparación del intestino previa a la intervención utilizando macrogol³. La intervención se realizó por sonda nasoyeyunal mediante el mecanismo "*Cortrak electromagnetic guidance system*", situando con precisión la sonda en el yeyuno distal o proximal. Los individuos permanecieron en ayuno tras el trasplante y en una posición específica durante un mínimo de 4 horas. Los resultados esperados, tanto los primarios (alivio de distensión y gases abdominales) como los secundarios (cambios en los demás síntomas del SII como hinchazón, consistencia de las heces, nº de deposiciones y diámetro de la cintura) fueron evaluados mediante cuestionarios diarios que los pacientes tenían que rellenar y enviar. Puntuaban los síntomas en una escala del 1 al 6. Durante el ensayo los pacientes mantuvieron una dieta específica.

Para analizar el microbioma se extrajo de las muestras (congeladas a -80°C) el ADN mediante *PowerMicrobiome RNA Isolation Kit*. Los genes del ARNr 16S de bacterias y arqueas fueron ampliados.

5 RESULTADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

5.3.4 S. Holster y colaboradores:

De los 17 pacientes, 8 recibieron material fecal de donantes sanos (allogénico) y 9 recibieron su propia materia fecal (autólogo).

Uno de los participantes abandonó el estudio debido a los efectos adversos relacionados con el procedimiento, mientras que otro decidió no seguir con las sigmoidoscopias después del trasplante fecal. Ambos pertenecían al grupo autólogo. Por lo que en total quedaron disponibles para el análisis 45 biopsias del colon en 3 tiempos diferentes, de 15 individuos.

De manera individual, paciente por paciente, no se observaron cambios significativos en los genes. Los cambios se calcularon comparando las biopsias entre el punto de partida y dos semanas, y el punto de partida ocho semanas, después de FMT, respectivamente.

³ Los macrogoles son polímeros lineales largos que retienen moléculas de agua por medio de enlaces de hidrógeno. Cuando se administran por vía oral, producen un aumento del volumen de los líquidos intestinales. Pertenecen a los denominados laxantes osmóticos. (48)

EXPRESIÓN DE GENES:

- a) **Grupo alogénico:** tras 2 semanas del trasplante se expresaron 30 genes diferentes, y a las 8 semanas 19 genes diferentes en comparación con los de referencia iniciales. Después de la corrección por múltiples pruebas, tras más de 8 semanas no fueron expresados genes biológicamente significativos.
- b) **Grupo autólogo:** tras 2 semanas de la intervención se expresaron 52 genes diferentes, a las 8 semanas 148 y tras más de 8 semanas mediante corrección por múltiples pruebas fueron expresados 26 genes significativos.

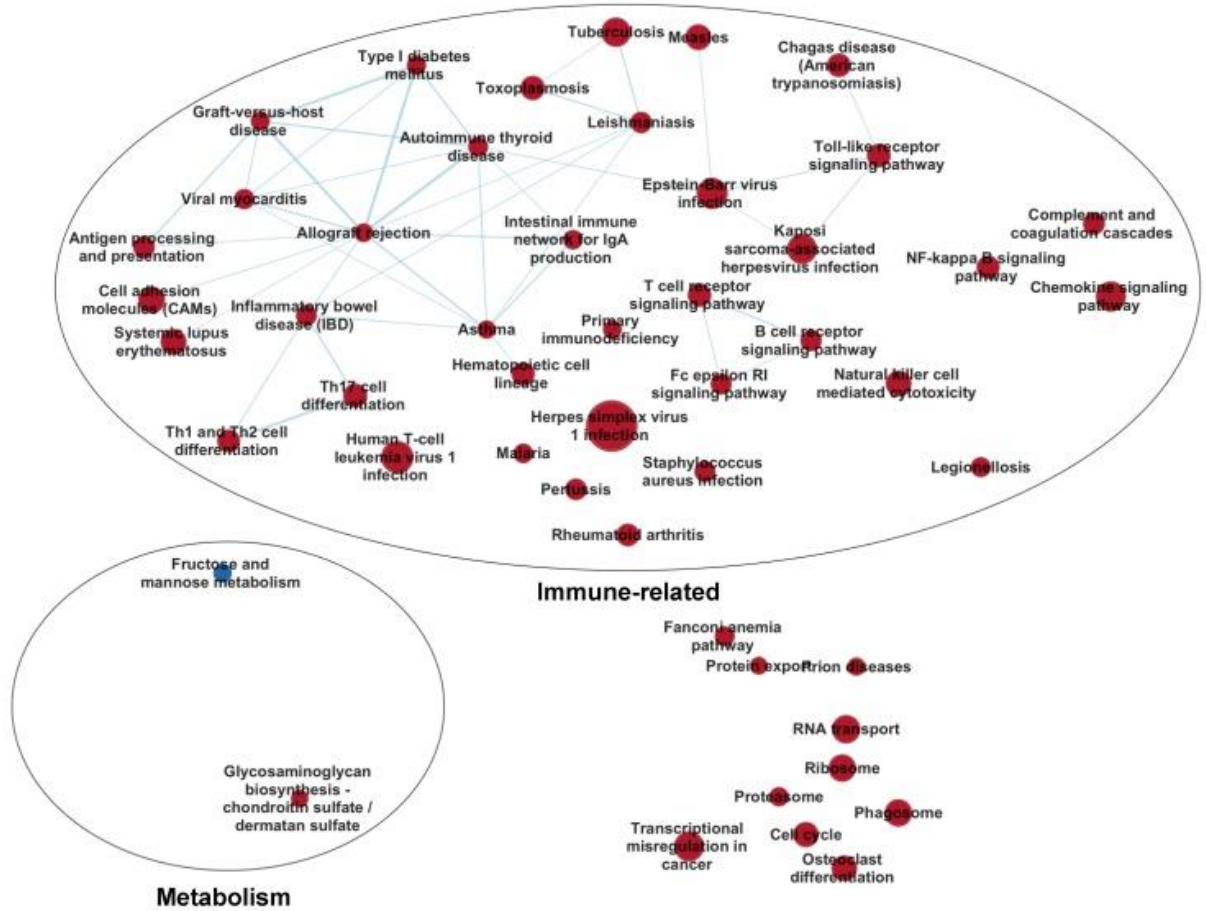
Comparando los dos grupos, se encontró una diferencia de 149 genes tras 2 semanas después del FMT, 191 tras 8 semanas y ninguno tras más de 8 semanas.

Para aclarar los procesos biológicos que se modificaron en los tratamientos alogénicos y autólogos, se realizó un análisis de enriquecimiento de conjuntos de genes (GSEA), encontrándose claras diferencias entre ambos grupos. Por un lado, en el grupo alogénico el efecto más fuerte fue a las 2 semanas tras el FMT, estando sobreexpuestas diferentes vías, en comparación con el estado primario. Tras 8 semanas algunas de estas vías seguían sobreexpuestas, mientras que las restantes estaban reducidas. Por lo que fueron disminuyendo progresivamente. En el grupo autólogo se activaron menos vías y éstas resultaron ser diferentes, ya que este trasplante afectó a diferentes grupos de genes.

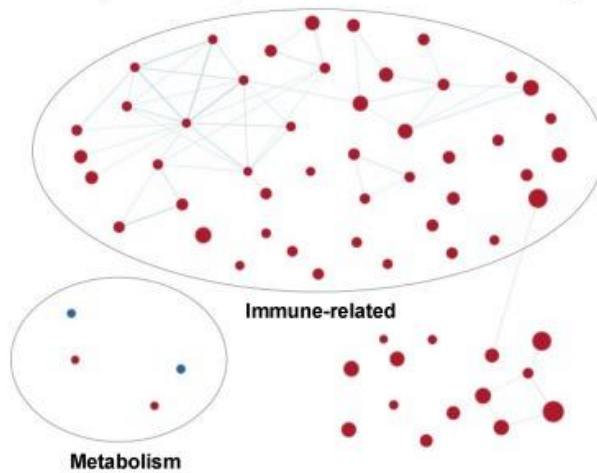
Para visualizar las diferentes vías que se obtuvieron de los resultados del GSEA se realizaron mapas de vías de genes KEGG⁴ que mostraran la sobreexpresión de los genes con el objetivo de identificar rutas comunes. Estos mapas, mostraron que, en el grupo alogénico, se expresaban más las vías relacionadas con el sistema inmune, mientras que las vías metabólicas apenas se expresaban en este grupo. En el grupo autólogo estas rutas relacionadas con el sistema inmune no se vieron prácticamente afectadas mientras que sí las relacionadas con el metabolismo. Los principales grupos de genes que se activaron en el alogénico fueron los relacionados con la inmunidad adaptativa: rechazo de aloinjerto, enfermedad tiroidea autoinmune, asma, procesamiento y presentación de antígenos, diferenciación de células Th1 y Th2, diabetes mellitus tipo I, miocarditis viral, enfermedad inflamatoria intestinal.(figura 6)

⁴ KEGG (Enciclopedia de genes y genomas de Kioto) es una colección de bases de datos que tratan sobre genomas, vías biológicas, enfermedades, medicamentos y sustancias químicas KEGG. Los mapas de las vías metabólicas de KEGG se dibujan para representar los aspectos duales de la red metabólica: la red genómica de cómo las enzimas codificadas por el genoma están conectadas para catalizar reacciones consecutivas y la red química de cómo las estructuras químicas de los sustratos y productos se transforman por estas reacciones. Un conjunto de genes enzimáticos en el genoma identificará redes de relaciones enzimáticas cuando se superpongan a los mapas de la vía de KEGG KEGG.

A. Allogenic versus autologous FMT (two weeks after)



B. Allogenic FMT (two weeks after vs baseline)



C. Autologous FMT (two weeks after vs baseline)

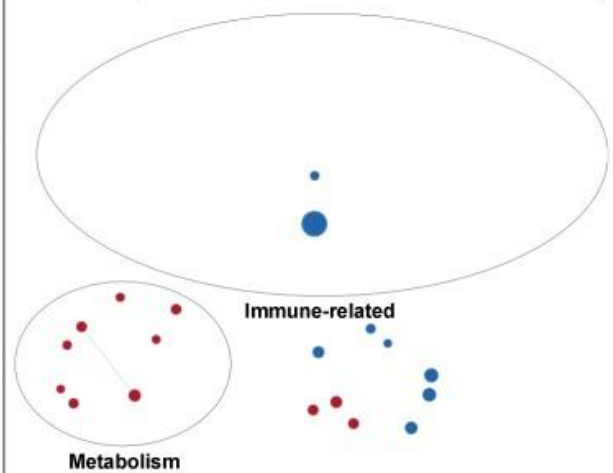
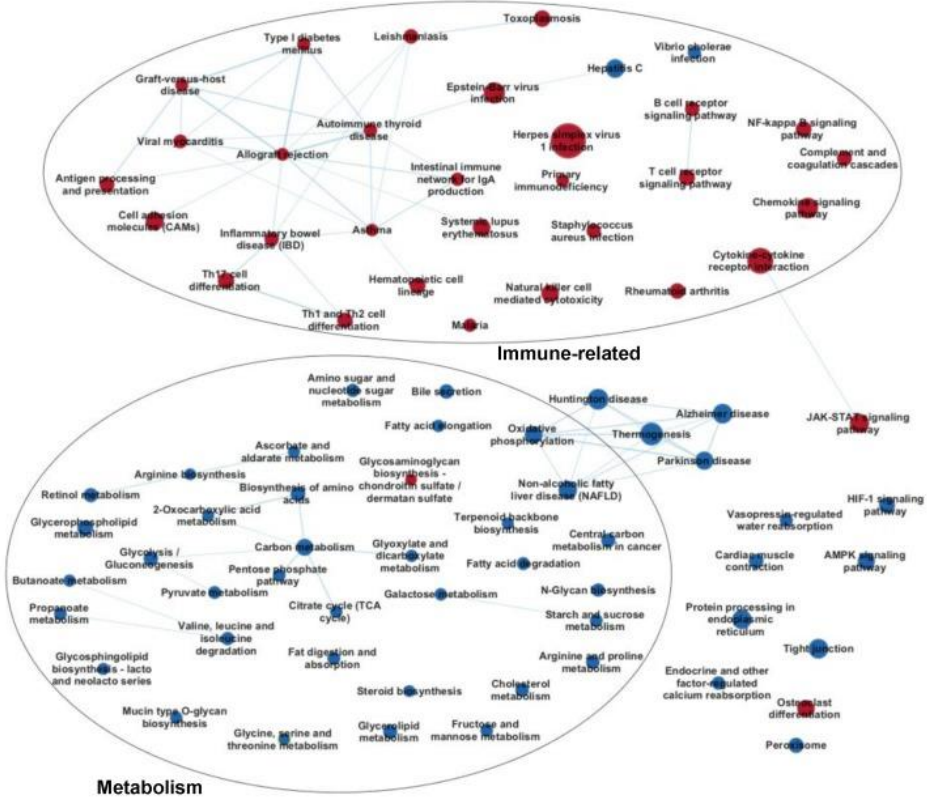


Figura 7: los mapas de sobreexpresión de genes a las 2 semanas del trasplante. en la imagen A, se observan los genes autólogos versus los alogénicos. En la imagen B se muestran los genes expresados en el grupo alogénico y en la imagen C, se expresan los genes expresados en el grupo autólogo. los puntos representan los conjuntos de genes KEGG, las líneas entre los puntos representan sus similitudes. Los puntos rojos indican los conjuntos de genes en los que ha aumentado su expresión y los puntos azules indican los conjuntos de genes que han disminuido su expresión.

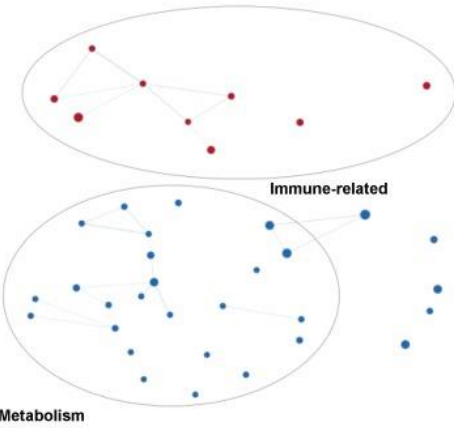
El tamaño del punto representa el número de genes. Y el grosor de las líneas que conectan los puntos, indican el grado de superposición entre conjuntos de genes (puntos). Los conjuntos de genes se encuentran agrupados manualmente de acuerdo a sus funciones biológicas. . (17)

Cabe mencionar que la respuesta de los pacientes a los dos donantes no pareció diferir notablemente. A las ocho semanas del trasplante, el grupo alogénico permanecía mostrando una mayor expresión de inmuno-rutas en comparación con el autólogo, pero esta regulación ya no estaba tan sobreactivada en comparación con el punto de partida previo al FMT, había disminuido con el tiempo. Además, más genes relacionados con las vías metabólicas disminuyeron en el grupo alógeno que en el autólogo. (figura 7)

A. Allogenic versus autologous FMT (eight weeks after)



B. Allogenic FMT (eight weeks after vs baseline)



C. Autologous FMT (eight weeks after vs baseline)

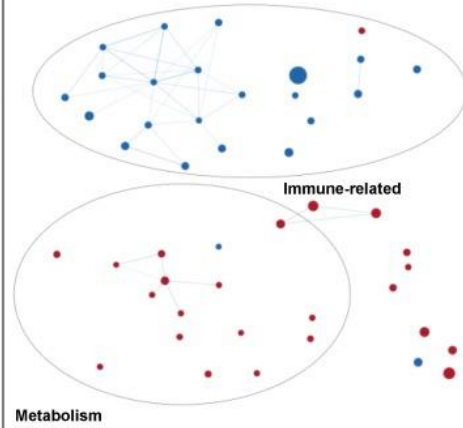


Figura 8: Mapas de sobreexpresión de genes a las 8 semanas del trasplante. en la imagen A se muestran los genes expresados en pacientes con trasplante autólogo y alogénico, en la imagen B se muestran los genes expresados en el grupo alogénico. En la imagen C se muestran los genes del grupo autólogo. los puntos rojos muestran conjuntos de genes sobreexpresados, mientras que los puntos azules muestran los conjuntos de genes que han disminuido su expresión. El tamaño del punto representa el número de genes. Y el grosor de las líneas que conectan los puntos, indican el grado de superposición entre conjuntos de genes (puntos). Los conjuntos de genes se encuentran agrupados manualmente de acuerdo a sus funciones biológicas. (17)

Se realizó una correlación entre la microbiota adherente a la mucosa para ambos grupos. Para ellos se hizo un agrupamiento jerárquico en el que se separan los conjuntos de genes según la vía con la que se relacionen, inmune o metabólica.

- Grupo I: incluye los géneros bacterianos relacionados positivamente con las inmuno-vías. Las bacterias *Anaerostipes caccae* y *Coprococcus eutactus* en ambos grupos de FMT se correlacionan positivamente con estas vías. Ambos son productores de butirato, y las bacterias relacionadas con *A. caccae* tienen la propiedad de formar esta molécula de señalización a partir de azúcares, acetato y lactato.
- Grupo II: revela los géneros que se relacionan negativamente con la inmunidad en el grupo FMT alogénico. Las bacterias que se correlacionaron negativamente con las vías inmunes en el FMT autólogo eran patobiontes⁵ pertenecientes a las proteobacterias gramnegativas (*Helicobacter*, *Pseudomonas*, *Yersinia*, *Proteus* y *Vibrio*), así como varios géneros de *Lactobacillus* que son capaces de producir lactato y acetato.
- Grupo III y IV: incluye los géneros del grupo autólogo que se correlacionan positiva o negativamente con las vías inmunitarias respectivamente.

Por último, para comprobar si esta respuesta se observaba a **nivel de proteínas** se procedió a medir las concentraciones de varias citocinas en las biopsias obtenidas. Se excluyeron del análisis IL-2, IL-4, IL-12p70 e IL-13, debido a demasiadas muestras con concentraciones por debajo del nivel de detección. Las citocinas con niveles detectables fueron: factor de necrosis tumoral (TNF) - alfa, IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 e IFN-gamma. No hubo diferencias significativas entre y dentro de los grupos que recibieron FMT autólogo y alogénico.

5.3.5 M. El-Salhy y colaboradores:

En este estudio se diferenció entre resultados primarios y secundarios. El resultado primario fue una reducción de los síntomas del SII a los 3 meses después de la intervención. Una respuesta se definió como una disminución de 50 o más puntos en la puntuación total de los síntomas del síndrome. El resultado secundario fue una reducción en el índice de disbiosis (DI) y un cambio en el perfil bacteriano intestinal, analizado por secuenciación del gen 16S ARNr, 1 mes después de FMT.

⁵ Los patobiontes son los microbios endógenos benignos que tienen la capacidad, en condiciones de un ecosistema alterado (disbiosis), de provocar determinadas patologías.

Los síntomas abdominales se evaluaron mediante los cuestionarios IBS-SSS y Birmingham IBS Symptom. (36) (37). La fatiga fue medida usando la Escala de Evaluación de Fatiga (FAS). La calidad de vida se analizó mediante IBS-QoL y SF-NDI. Las respuestas en la calidad de vida de acuerdo a los criterios de la EMA/FDA después de 3 meses fueron 16,7%, 50% y 70,9% en los grupos de placebo, 30 g y 60 g, respectivamente. Se puede comprobar que la diferencia de los FMT frente al placebo es significativa.

Respecto al análisis bacteriano, algunos tubos se rompieron durante el transporte al laboratorio, por lo que se realizaron en 49, 42 y 39 pacientes de los grupos placebo, 30 g FMT y 60 g FMT, respectivamente. Los valores de la desviación disbiosis intestinal (DI) según el GA-map test⁶ antes del trasplante fueron: 2.6 ± 1.1 , 2.8 ± 1.1 and 2.7 ± 0.9 en los grupos placebo, 30 g FMT y 60 g FMT, respectivamente. Los valores después del trasplante fueron 2.6 ± 1.1 , 2.6 ± 1.1 and 2.4 ± 1.1 . La disbiosis estuvo presente en el 57%, 55% y 61% de los pacientes de los grupos placebo, 30 g FMT y 60 g FMT antes del trasplante y, en el 53%, 50% y 39% de ellos después del trasplante. El análisis de los perfiles bacterianos fecales obtenidos mediante el GA-map Dysbiosis Test mostró cambios significativos en la riqueza de bacterias en los grupos de 30 FMT y 60 FMT, pero no en el grupo placebo. *Alistipes spp* aumentó tanto para 30 g FMT como para 60 g FMT. *Bacteroides* y *Prevotella spp* aumentó en el grupo de 30 g de FMT mientras que *Eubacterium hallii* disminuyó y *Firmicutes spp* y *Akkermansia muciniphila* aumentaron en el grupo FMT de 60 g, mientras que *Dorea spp* disminuyó. Tras los FMT tanto de 30g como de 60g se mostraron cambios en los perfiles bacterianos. Se obtuvo como resultado que aumentaba las señales de *Eubacterium bifforme*, *Lactobacillus spp.* and *Alistipes spp* y disminuían las de *Bacteroides spp.* Por lo que la mejora de la puntuación de los síntomas abdominales (IBS-SSS) estaba íntimamente relacionada con las concentraciones de *Lactobacillus spp* y *Alistipes spp*, pero no con *Eubacterium bifforme* o *Bacterioides spp.*

La mejora en la escala de fatiga (FAS) se relacionó con *Eubacterium bifforme*, *Lactobacillus spp* o *Bacterioides spp.*

Efectos secundarios observados durante el estudio:

⁶ La prueba de disbiosis GA-map™ es una herramienta de análisis de ADN de la microbiota intestinal para identificar y caracterizar la disbiosis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y síndrome inflamatorio intestinal (IBS). Proporciona resultados reproducibles y precisos con un método de alto rendimiento y fácil de usar que cuantifica el grado de disbiosis de una muestra de heces. La prueba contiene 54 sondas de ADN dirigidas a más de 300 especies de bacterias intestinales que se utilizan para perfilar la microbiota. Cada muestra se compara con una población de referencia normal. El software GA-map™ Dysbiosis Analyzer comparará automáticamente los niveles de bacterias del paciente con lo que se encuentra en una población de control sana. El grado de desviación de esta población de control (disbiosis) se indica con un índice de disbiosis. Una puntuación de 3 a 5 indica niveles crecientes de disbiosis. (47)

- Durante los 2 primeros días tras FMT algunos pacientes de todos los grupos sufrieron dolor abdominal intermitente, diarrea o estreñimiento.
- Tras 2 y 3 meses de la intervención dos pacientes del grupo activo de 30g FMT desarrollaron diverticulitis (hombre de 52 años y una mujer de 55 años), en ambos casos se verificó mediante colonoscopia y se comprobó que ya habían sufrido brotes de diverticulitis en un pasado.

5.3.6 T. Holvoet y colaboradores:

En este ensayo también se diferencia entre resultados primarios y secundarios. Los primarios son los relativos al diario de síntomas ya mencionados en el apartado “seguimiento de pacientes” y los secundarios son los relativos a los cambios en la calidad de vida.

- **Resultados primarios:** mejora a las 12 semanas de la hinchazón abdominal en un 56% de los pacientes en tratamiento activo (24/43), en comparación con el 26% del grupo placebo (5/19). Cabe mencionar que se encontraron diferencias entre el sexo femenino y masculino, ya que las mujeres respondieron al tratamiento activo en mayor medida que los hombres. Esta diferencia no se presentó en el grupo placebo.
- **Resultados secundarios:** importante reducción en el discomfort abdominal (19%), nº de deposiciones (13%), urgencia (38%), dolor abdominal (26%) y en las flatulencias (10%), todo ello en el grupo alogénico. En el grupo placebo no se observaron diferencias significativas (figura 9).

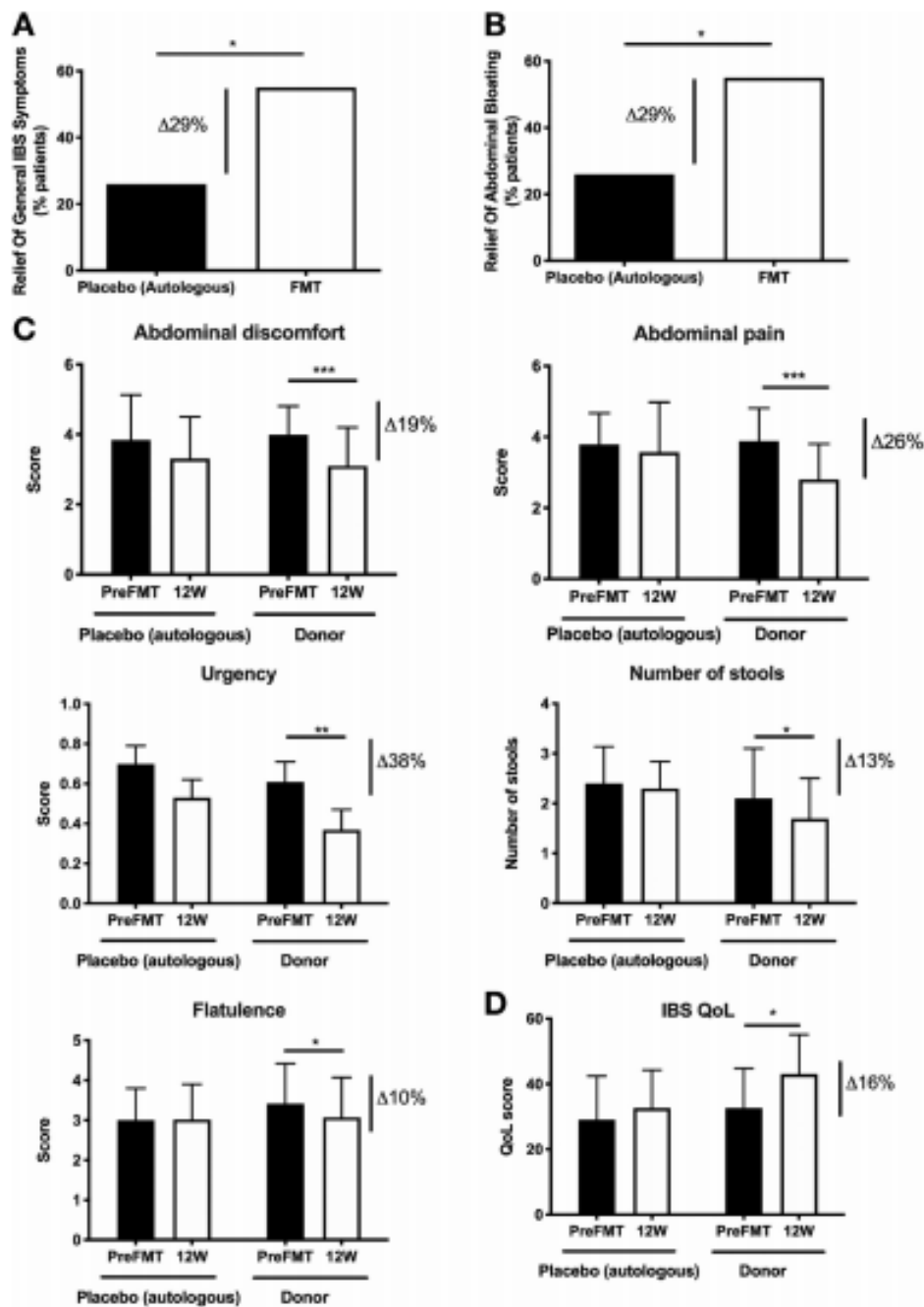


Figura 9: síntomas primarios y secundarios a las 12 semanas del FMT. Número de pacientes que experimentaron mejora de (A) síntomas generales del SII y (B) hinchazón abdominal, expresada como porcentaje de la población total. (C) puntuación de los síntomas de SII como se muestra. (D) calidad de vida.

Los investigadores postularon que el FMT es dependiente del receptor. Se analizaron las muestras, tanto previamente al trasplante como a las 12 semanas, obteniendo como resultado en el análisis previo al FMT una alta diversidad en la microbiota de los donantes, sobre todo en donante 1, mientras que los receptores poseían una diversidad bastante más baja. Tras analizar las heces de los receptores que respondieron positivamente al tratamiento se comprobó que sus

microbiotas presentaban mayor diversidad antes del FMT en comparación con el grupo no respondedor.

Debido a estas observaciones, los autores del estudio trataron de buscar algún marcador específico en la microbiota, previo a la intervención de este grupo respondedor, pero no obtuvieron ningún dato significativo que predijera el éxito seguro de esos pacientes. También intentaron revelar cualquier marcador que predijera el éxito del FMT, no encontraron nada claro, solo una posible relación entre pacientes con apendicectomías y resultados negativos al trasplante, ya que, de los 31 participantes que recibieron el tratamiento activo, 7 habían sido intervenidos mediante esta cirugía, y tan solo 1/7 respondió positivamente al trasplante.

Respecto a diferentes microbiotas entre hombres y mujeres, no se encontraron datos sustanciales.

También estudiaron las semejanzas entre la microbiota de los donantes y los pacientes. El donante 1 coincidía en un 75% con *Ruminococcaceae*, 20% con el enterotipo *Bacteroides 1* y 5% *Bacteroides 2*; el donante 2, sólo coincidía con el 1 en el enterotipo *bacteroides 1*.

Al inicio del ensayo, antes de la intervención, el enterotipo más común en los pacientes era *Bacteroides 1* (21/50), el segundo más común *Bacteroides 2* (11/50), seguido por *Ruminococcaceae* (n= 10) y *Prevotella* (n=8). Ningún enterotipo concreto tanto de donantes como de pacientes pudo ser posible relacionarlo con el éxito de la terapia. Sin embargo, el estudio sugería que cuanto más similitud tuvieran los pacientes con los donantes antes de la intervención, más posibilidades de éxito habría. También comprobaron si había cambios en el manejo de las muestras fecales al prepararlas para el trasplante, obteniendo como resultado que no había cambios significativos en el perfil microbiótico.

A los pacientes que obtuvieron beneficios tras el FMT se les realizó un seguimiento en el cual se determinó que, tras un año del trasplante, un 79% (19/24) había perdido el efecto, mientras que el 21% (5/24) permanecía mostrando mejorías. La media de tiempo en el que se pierden los efectos en el grupo activo se determinó de 6 meses, mientras que en el grupo placebo era aún menor, 3 meses.

A la mitad del ensayo se les ofreció a los pacientes que no habían obtenido respuesta (tanto los del grupo placebo como los que la respuesta desapareció) un segundo MFT.

En el grupo placebo mejoró la distensión abdominal en un 33% de los pacientes, reduciéndose los síntomas y el número de deposiciones diarias en un alto grado. En los pacientes que de primeras no respondieron al tratamiento, solo un 25% mejoró en inflamación abdominal pero no en el resto de síntomas, lo cual sugiere que estos pacientes son resistentes al efecto del trasplante.

El retrasplante en pacientes que perdieron el efecto del primer trasplante obtuvo una mejoría del 67% en disconfort abdominal, urgencia, dolor abdominal y flatulencias. (figura 10)

Table 2. Effects of a Second Open-Label FMT

Response rate	Original placebo group (n = 12)	Primary nonresponders (n = 7)	Primary responders with loss of response over time (n = 9)
Improvement of overall IBS symptoms, %	58	25	67
Improvement of abdominal bloating, %	33	25	33

Figura 10: efectos del segundo FMT. (19)

5 DISCUSIÓN

Aún se desconoce cómo responde la mucosa fecal del huésped al FMT de un donante con el objetivo de modular la microbiota intestinal. El ensayo analizado de S. Holster y colaboradores, ha conseguido dar algo de luz al asunto, demostrando que el FMT de un donante sano a pacientes con SII provoca una respuesta mucosa diferente a la del trasplante fecal de las propias heces del huésped. En este caso la respuesta principal pareció ser a nivel inmunitario, presentando un pico de intensidad a las 2 semanas de la intervención, manteniéndose, pero en menor medida a las 8 semanas. Los genes expresados como el “rechazo del aloinjerto” y la “enfermedad de injerto contra huésped” lleva a pensar que el huésped reconoce la nueva microbiota como ajena, activando los mecanismos de defensa/rechazo. La respuesta a si este hallazgo es beneficioso no es tan fácil, ya que a priori, una respuesta proinflamatoria fuerte se considera como perjudicial, pero, por otro lado, una estimulación de estas respuestas podría ser beneficiosas a la hora de regular la inmunidad local y sistémica. Este mismo equipo de investigación realizó un ensayo previo de FMT alogénica vs. autóloga en el SII, en el que se analiza la percepción visceral, la microbiota fecal y mucosa (34). Los resultados obtenidos en ese ensayo anterior mostraron que se encontraron mejorías en el grupo alogénico en comparación con el punto de partida, no siendo este el caso en el grupo autólogo. Los datos mostraron que la respuesta de la mucosa del hospedador fue diferente tras el trasplante activo, lo cual podría ser una explicación a la mejora de los síntomas y apoya la hipótesis de que la respuesta inmune no es negativa, lo cual también se ve respaldado por el hecho de que no se notificaran efectos secundarios graves ni fiebre, lo cual sugiere que no se produjo un trastorno inmunológico sistémico. Asimismo, los resultados obtenidos de los pacientes placebo, es decir, los tratados con su propia materia fecal, resultaron en una expresión de genes

diferentes a los de punto de partida. Mas específicamente, los genes relacionados con las vías metabólicas. Se baraja la opción de que esto se deba a la previa limpieza del intestino, o al manejo del material fecal durante la preparación del trasplante. Además, se debe contar con que las muestras iniciales se obtuvieron de un intestino preparado, mientras que las de seguimiento se recolectaron en intestinos sin limpiar, con una ubicación estandarizada en el sigmoides. Por lo tanto, a pesar de que la microbiota intestinal es un objeto a estudio complejo, y que se poseía una muestra pequeña, se obtuvieron datos suficientes como para demostrar que el trasplante fecal no solo afecta al ecosistema intestinal intraluminal si no que afecta específicamente a las interacciones microbio-hospedador, pudiéndose afirmar que hay un efecto en la expresión génica de la mucosa del colon.

Una de las ventajas de este estudio ha sido el hecho de que las muestras se recolectaran en diferentes tiempos, y que el diseño del estudio fuera controlado. Eso sí, para futuros ensayos se debería recolectar sangre de los pacientes con el fin de observar cambios a nivel sistémico y además realizar comparaciones con un grupo control que sólo reciba limpieza del intestino, así como una opción diferente de placebo. Al no observarse diferencias claras en los niveles de citocinas tras el FMT alogénico y autólogo, podría indicar que la producción de proteínas no se ve influida por la intervención.

En el estudio de M. El-Salhy y colaboradores, se observa una mejoría en aproximadamente la mitad de los pacientes, evidenciando la eficacia del FMT para tratar el SII, ya que se produce una mejoría tanto en los síntomas como en la calidad de vida, independientemente del subtipo de SII. Este ensayo también ha servido para cuestionar la relevancia clínica en esta patología de la disbiosis intestinal, ya que se han registrado cambios en el perfil fecal bacteriano, pero no en la DI, de hecho, recientemente se ha debatido este tema (38). Cabe mencionar que la calidad de vida mejoró, pero la preocupación por el síndrome aumento, lo cual podría deberse al nivel de conciencia generado en los pacientes tras haber conocido y comprendido mejor el SII en el curso que se impartió previo al estudio. Otro punto importante es que la mejora aumenta con la dosis y la existencia de una estrecha relación entre el perfil bacteriano y la clínica del IBS, ya que se correlacionaron de manera inversamente proporcional con la puntuación IBS-SSS las concentraciones de *Alistipes spp* y *Lactobacillus spp*, mientras que el indicador para *Alistipes spp* se correlacionó inversamente con la puntuación de la fatiga (FAS).

Respecto a la forma de administración se corrobora que, como en estudios previos (31), las heces congeladas son efectivas y, además, la administración por gastroscopia funciona bien. Estos hallazgos facilitarían bastante el problema de la logística y eliminarían también la dificultad de la administración de las heces frescas por colonoscopia. Asimismo, se podrían crear bancos de heces para el uso clínico rutinario, facilitando bastante la aplicación clínica.

Otra observación a tener en cuenta es que a diferencia de la FMT aplicada a pacientes con *Clostridioides difficile*, la eficacia clínica sí se ve afectada por la elección del donante. Con ello ha surgido un nuevo concepto de “superdonante” el cual debe cumplir los estándares de: normobiotico y un perfil positivo en la microbiota. Sin embargo, aún queda por esclarecer la firma microbiana óptima

del donante, por ello en este ensayo, el “superdonante” se reclutó en base a criterios que pueden afectar a la microbiota. Se sabe que el ejercicio realizado de manera regular y una dieta específica para deportistas se asocia a una favorable microbiota. Además, el donante no debe ser pariente de primer grado de ninguno de los pacientes, ya que el perfil microbiótico tiene un fuerte componente genético. (39)

La validez de este estudio está respaldada en el hecho de que la muestra de pacientes es numerosa, incluyendo todos los subtipos de IBS y se utilizó un donante bien definido. Así como la efectividad de las heces congeladas, lo que facilita bastante y abarata su aplicación clínica.

También cabe destacar que el estudio presenta ciertas limitaciones: no se realizó un seguimiento a largo plazo y no se registró la frecuencia de uso de medicación de rescate ya mencionada (propilenglicol y loperamida). Otra ventaja y desventaja simultáneamente es la utilización de pacientes con síntomas de moderado a severo a pesar de adoptar una dieta específica (NICE). Por lo que la debilidad se halla en el hecho de que no es aplicable a toda la población de IBS y la ventaja en que se puede aplicar cuando las medidas higiénico-dietéticas no funcionan.

Por otro lado, el estudio de T. Holvoet y colaboradores nos muestra el primer ensayo que ofrece resultados a largo plazo para el FMT mediante sonda nasoyeyunal en SII, con efectos en retrasplante, así como, el análisis de forma clasificada de la respuesta en combinación con información sobre cambios en la microbiota.

Este nos ofrece prometedores resultados en los que pacientes con SII refractario en que predominan síntomas de distensión abdominal, flatulencias y diarrea, mejoran en un porcentaje importante. Sin embargo, estas mejorías tienen una “caducidad”, la cual se puede revertir realizando un segundo trasplante fecal al año de la primera intervención. También se han identificado varios factores en la microbiota relacionados con el éxito de la técnica:

- El estado de partida de la microbiota de los pacientes (diversidad y composición)
- La estabilidad de la microbiota del paciente. Ya que se observó que el donante 1 tenía mayor diversidad que el segundo, pero las muestras de este último se parecían más entre ellas a lo largo de los 2 años que duró el estudio que las del donante 1, que eran mucho más diferentes. Por lo que se considera la estabilidad de la microbiota como un importante indicador de éxito.
- Parecido entre los donantes y receptores en la composición de la microbiota.

Por lo que, a pesar de los prometedores resultados, aplicar el FMT a cualquier paciente con IBS no garantiza la mejoría de este, todo apunta a que depende del subtipo de SII. Aun así, dentro del subgrupo de inflamación abdominal no todos los individuos respondieron al tratamiento. Este estudio va un paso más allá para identificar los pacientes con SII que puedan ser diana para esta emergente metodología.

6 CONCLUSIONES

Al contrastar toda la información obtenida de los 3 ensayos, se podría decir que el FMT es un prometedor tratamiento para el SII ya que contamos con evidencias de la mejoría en pacientes, sus síntomas y uno de los pilares más importantes de los trastornos funcionales: la calidad de vida. Además de que se producen cambios a nivel genético, aunque estos sean básicamente una activación de las vías inmunes, los resultados obtenidos apuntan que podría efectuarse una modulación positiva y beneficiosa de estas.

En consecuencia, estas indagaciones no hacen otra cosa que afianzar la hipótesis de la microbiota intestinal como “órgano” esencial para la homeostasis y el buen funcionamiento del organismo. Poco a poco estamos más cerca de entender bien cómo funciona y los mecanismos que se producen en el organismo y, por ende, aprender a modularla de manera acorde a nuestras necesidades. Estamos ante una, complicada (ya que no hay que olvidarse de que se trata de intercambio de material biológico) pero a la vez muy valiosa diana terapéutica que no se debe apartar su estudio.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. MC JP. Amadag. [Online].; 2019 [cited 2020 Noviembre 4. Available from: <https://amadag.com/dieta-en-pacientes-con-colon-irritable/>.
2. El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2012 Oct; 18(37).
3. Ford. SJHyAC. Prevalencia de síntomas que cumplen los criterios del SII en la enfermedad inflamatoria intestinal: revisión sistémica y metánlisis. *Soy J. Gastroenterol*. 2012 Oct; 107(10).
4. Lacy BE MFCLCWLASMSR. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb; S0016-5085(16).
5. Ford AC MPLBLASYLSSESQBQ. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014 Aug; 109 suppl 1(s2-26).
6. Eswaran S TJCW. Alimentos: el factor olvidado en el síndrome del colon irritable. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011 Mar; 40(1).
7. Mullin GE SSCRBIJCML. Irritable bowel syndrome: contemporary nutrition management strategies. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 Sep; 38(7).
8. Aziz I TNBRNJHMSD. Efficacy of a Gluten-Free Diet in Subjects With Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea Unaware of Their HLA-DQ2/8 Genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 May; 14(5).
9. Lacy BE CWLA. New and emerging treatment options for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology & Hepatology*. 2015 Apr; 11(4 suppl 2).

10. Barbara G FBCGUSJVSVNea. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb; 150(1305-1318).
11. Sidhu MyvdPD. *Aust Fam Physician*. Afp. 2017 April; 46(4).
12. Michel Aceves R IGATAGMIC. La microbiota y el microbioma intestinal humano. (Entre las llaves del reino y una nueva caja de Pandora). *Medigraphic*. 2017 Sep-Oct; 71(5).
13. Biocodex. Microbiota Institute. [Online].; 2020 [cited 2020 Noviembre 5]. Available from: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/intestinal>.
14. M. Gómez-Eguílaz JLRTLPMJRB. *neurologia.com*. [Online].; 2019 [cited 2020 Nov 6]. Available from: <https://www.neurologia.com/articulo/2018223>.
15. M. El-Salhy JVTHJGH. Changes in fecal short-chain fatty acids following fecal microbiota trasplantatin in patiens with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*. 2020 Aug; 00(1-11).
16. C. Owens EBCS. Fecal microbiota transplantation and donor standardization. *Trends Microbiol*. 2013 Sep; 21(9).
17. S. Holster GJHDRWMdVRJBJK. Allogenic Faecal Microbiota Transfer Induces Immune-Related Gene Sets in the Colon Mucosa of Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Biomolecules*. 2019 Octubre; 9(10).
18. Magdy El-Salhy JGHHG,BKH. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patiens with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind,placebo.controlled study. *Gut*. 2019 Dec; 69(5).
19. T. Holvoet MJJFVCECLHJBea. Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2020 Jul..
20. El-Salhy M MT. Fecal microbiota transplantation for managing irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Mar; 12(5).
21. C Casén HCVMSFTHMKKECea. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determing dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Sep; 42(1).
22. Brooke C. Wilson TVWSCaJMO. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2019 Jan; 9(2).
23. L. Crouzet EGDCCEDMDea. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Moti*. 2013 Feb.; 25(4).
24. Lee KJ TJ. Altered intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2010 April; 22(5).
25. G. Falony MJSVSJWYDKFea. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016 Apr; 352(6285).
26. D. Vandeputte GFSVSRYT MJaJR. Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. *Gut*. 2016 Jan; 65(1).
27. R. An EWAAMMHSEGZaDJ. Age-dependent changes in GI physiology and microbiota: time to reconsider? *Gut*. 2018 Nov; 67(12).

28. Gibson PR SS. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. *Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb.; 25(2).
29. E. P Halmos VAPSJSR GaJGM. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2013 Sep.; 146(1).
30. Halkjær AHCBZSLPDBSGLHH. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*. 2018 Sep; 67(12).
31. P.H Johnsen FHJPCISLCKPCVea. 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 Jan; 3(1).
32. Eswaran SL CW,HMT,BSJK. A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified NICE guidelines in US adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol*. 2009 Oct; 111(12).
33. Gisela Ringström SSSLBW&MS. Development of an educational intervention for patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS) – a pilot study. *BMC Gastroenterology*. 2009 Feb; 9(10).
34. Savanne Holster CMLRSWMDVJKRJB. The Effect of Allogenic Versus Autologous Fecal Microbiota Transfer on Symptoms, Visceral Perception and Fecal and Mucosal Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Study. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2019 April; 10(4).
35. Dai M. WP,BAD,KG,AB,JEG,BWE,MRM,STP,AH,ea. Evolving gene/transcript definitions significantly alter the interpretation of GeneChip data.. *Nucleic Acids Res*. 2005 Nov.; 33(20).
36. Gastroenterology B. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997 Apr; 11(2).
37. Roalfe AK RL,WS. Evaluation of the Birmingham IBS symptom questionnaire. *BMC Gastroenterol*. 2008 Sep; 8(30).
38. N. EPM. Dysbiosis in Functional Bowel Disorders. *Ann Nutr Metab*. 2018 Apr; 72.
39. Pinn DM AO,BL. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? *Neurogastroenterol Motil*. 2015 Nov; 27(1).
40. Van Baarlen P. TFvHS,vdMC,dVWdGPHGBRKM. Differential NF-kappaB pathways induction by *Lactobacillus plantarum* in the duodenum of healthy humans correlating with immune tolerance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009 Feb; 106(7).
41. Van Baarlen P. TF,vdMC,HG,BM,BRJ,KM. Human mucosal in vivo transcriptome responses to three lactobacilli indicate how probiotics may modulate human cellular pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011 Mar; 108(4562-4569).
42. De Vos P. MZ,dHBJ,SRJ,BPA,MM,WJM,MAAM,BMV,FMM,ea. *Lactobacillus plantarum* Strains Can Enhance Human Mucosal and Systemic Immunity and Prevent Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Induced Reduction in T Regulatory Cells. *Front. Immunol*. 2017 Aug; 8(1000).

43. Hendriks C, Drent M, Elfferich M, De Vries J. The Fatigue Assessment Scale. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2018 Sep; 24(5).
44. al. LCEGCDCCEDMDe. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Moti*. 2013 Feb.; 25(4).
45. E. P Halmos VAPSJSPRGaJGM. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut*. 2014 Dec.; 64(1).
46. F. RV. MEDICINA BIODEGENERATIVA. [Online].; 2020 [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://www.umebir.com/microbiota-intestinal-el-secreto-para-tu-salud/>.
47. Biohit Oyj. [Online].; 2019 [cited 2020 Sep 29]. Available from: <https://www.biohithealthcare.com/en/ga-map-dysbiosis-test/>.
48. Vademecum.es. [Online].; 2020 [cited 2020 Noviembre 5]. Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-macrogol-a06ad15>.