



Microbiota: ¿Sabemos de qué estamos hablando?

Natalia Apentchenko

Hospital Costa del Sol

Marbella

Resumen

La microbiota intestinal es la población bacteriana que habita en el tracto intestinal de los seres humanos. La función de estas especies bacterianas es ayudar a la digestión y a la absorción de nutrientes, facilitar la maduración del epitelio intestinal y proteger el intestino de los patógenos. La composición y la diversidad de la microbiota, así como su influencia en la salud y la enfermedad ha sido objeto de múltiples estudios en las últimas décadas. Se ha encontrado relación entre la microbiota y distintas enfermedades gastrointestinales, tales como la infección por *Clostridium difficile* o la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, en los últimos años, está ganando interés su relación con enfermedades gastrointestinales tan diversas, como trastornos metabólico, neuropsiquiátricos y autoinmunes, entre otros. Actualmente, la principal forma de manipulación terapéutica de la disbiosis es el trasplante de materia fecal. Múltiples estudios han demostrado su efectividad en el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridium difficile*. Algunos estudios prometedores han sugerido su potencial papel en el tratamiento de otros trastornos. Sin embargo, es imprescindible disponer de más estudios que permitan desentrañar los mecanismos exactos por los que la microbiota influye en el desarrollo de estas enfermedades y valorar, así, si su manipulación puede ayudar a su tratamiento.

Summary

The intestinal microbiota is the population of microorganisms inhabiting our alimentary tract. These bacterial species have the function of aiding digestion, assisting in nutritional provision, facilitating maturation of the intestinal epithelium and protection from pathogens. The composition and the diversity of the microbiota in health and disease



has been widely investigated in the past decades. Many groups of diseases can be connected to the gut microbiota and desbiosis, such various gastrointestinal disorders, like *Clostridium difficile* infection or bowel inflammatory disease. Nevertheless, its connection with extraintestinal diseases is now gaining interest. It has been linked to the pathogenesis of metabolic, neuropsychiatric and autoimmune diseases, among others. Fecal microbiota transplantation is, currently, the main therapeutic strategy used to correct gut desbiosis. Multiple studies have already proven fecal microbiota transplantation as a successful therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. Some promising reports and trials have shown that fecal microbiota transplantation may play useful therapeutic role in treating other conditions. However, further studies are required in order to elucidate the exact mechanisms by which intestinal desbiosis becomes involved in disease and thereby determine whether therapeutic manipulation of the microbiota is favorable for managing the illness.

Introducción

La microbiota es el término genérico que engloba la población microbiana que puebla el intestino. La microbioma es el conjunto de genes que caracteriza a esta población.

El tracto intestinal humano está colonizado por múltiples especies de bacterias. El número y la diversidad de estas bacterias varía en función del segmento del tracto digestivo, encontrándose la mayor parte de ellas en el colon¹. La microbiota constituye lo que podría considerarse otro órgano o sistema del organismo, puesto que contiene un número de microorganismos equivalente al número de células del cuerpo humano². En el colon, por ejemplo, la concentración de bacterias es tan elevada, que constituyen en peso el 90% de la masa fecal. Los filos predominantes identificados son Bacteroidetes, Firmicutes (éstos representan el 51 y 48% respectivamente), Acinobacteria y Proteobacteria^{3 y 4}.

Aunque la proporción de especies se mantiene relativamente estable a lo largo del tiempo en los individuos sanos, puede variar a lo largo del día. En las últimas décadas se ha ido descubriendo que esta población microbiana tiene múltiples funciones:



nutrición, maduración de la mucosa colónica y protección de microorganismos patógenos⁵. Además de reabsorber los líquidos del tracto digestivo, el colon funciona como un biorreactor, en el que se produce la degradación de determinados compuestos por las bacterias que lo habitan. De esta manera contribuye a la digestión de determinados componentes de la dieta, que no son digeribles por el organismo, y favorece la producción de determinados metabolitos, como son los ácidos grasos de cadena corta y de determinadas vitaminas ^{6 y 7}.

La distribución irregular de las bacterias en el tracto digestivo se debe a una serie de mecanismos defensivos desarrollados por el hospedador. Algunos de estos mecanismos defensivos están dirigidos a evitar la proliferación de gérmenes (por ejemplo, lisozimas en la saliva, ácido gástrico, etc...), mientras que otros que constituyen una barrera física entre el germen y el hospedador (barrera mucosa del intestino). Las bacterias intestinales tienen una resistencia extraordinaria a estos mecanismos, por lo que el tracto digestivo nunca es estéril. Sin embargo, su población varía en función de cada segmento, adaptando su presencia a las necesidades del organismo, estableciendo una relación simbiótica entre huésped y hospedador. En el colon, donde la concentración de bacterias alcanza concentraciones de hasta 10¹¹/ml. (comparativamente, en el intestino delgado las concentraciones se encuentran entorno a 10⁵/ml., y solo en islotes aislados), se mantiene una estricta separación entre la luz intestinal y la mucosa, gracias a la barrera mucosa que recubre su superficie. En un intestino sano, las bacterias habitan en la luz (mucófilas) y en el moco (mucotrofas) o en ambos (fecomucosas), pero nunca penetran en el epitelio. La viscosidad del moco colónico varía entre el colon proximal y el distal. De igual manera, varía la composición de la microbiota, que adapta las especies que habitan una zona u otra según su capacidad para desplazarse por ese moco^{8 y 9}. La fisiopatogenia de determinadas enfermedades del tracto digestivo, que se ha relacionado con alteraciones de la microbiota, como es la enfermedad inflamatoria intestinal, se produce una alteración de la flora intestinal, con proliferación de especies que son capaces de atravesar el moco y desencadenar daño celular y la consecuente reacción inflamatoria.

La microbiota intestinal presenta variabilidad interpersonal, pero es relativamente estable en su composición. Por este motivo, el perfil microbiano es estable



y único para cada individuo, como si se tratase de una huella digital⁴. No obstante, presenta cierta variabilidad diaria, y puede verse alterada por factores como la toma de antibióticos, infecciones gastrointestinales, enfermedades autoinmunes, (enfermedad inflamatoria intestinal, alergias), diabetes y trastornos del comportamiento^{10,11 y 12}. La magnitud y la duración de esta alteración puede condicionar la capacidad de la misma para volver al estado original, y agresiones repetidas y prolongadas pueden tener consecuencias para el organismo hospedador¹³.

La dieta tiene una influencia cardinal en la estructura y la actividad de la microbiota. No sólo se ha observado una diferencia cardinal entre la microbiota de animales herbívoros y carnívoros, sino que se ha comprobado que, modificaciones dietéticas practicadas en el mismo individuo inducen cambios específicos y rápidos en la composición bacteriana de su intestino. El modo de vida “occidental”, con aumento del consumo de hidratos de carbono y grasas, ha alterado la composición genética y actividad metabólica de la microbiota intestinal de los seres humanos. Se está teorizando si, en parte, el cambio en la microbiota secundario a esta modificación global de la dieta, es responsable del aumento de incidencia de enfermedades crónicas como la obesidad o la enfermedad inflamatoria intestinal¹⁴.

En la última década, la investigación sobre la composición de la microbiota, su papel en la fisiopatogenia de múltiples enfermedades sistémicas, así como su manipulación con fines terapéuticas, ha aumentado de forma exponencial.

El trasplante de materia fecal (a partir de ahora, TMF), paradigma de este tipo de tratamientos, es una técnica en la que la microbiota intestinal de un individuo sano (el donante) se transfiere a un paciente (receptor), con la finalidad de repoblar la población microbiana intestinal de este último. La indicación más clara del trasplante de materia fecal es la infección por *Clostridium Difficile* (a partir de ahora ICD), ya sea refractaria a tratamiento antibiótico o en caso de recurrencias¹⁵. Actualmente, es la única indicación incluida en las guías de práctica clínica y que se puede indicar fuera de los ensayos clínicos. No obstante, se están estudiando otras aplicaciones de este tratamiento en otras enfermedades digestivas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, el colon irritable, y enfermedades extradietivas tan diversas como trastornos metabólicos, enfermedades neuropsiquiátricas, enfermedades autoinmunes y cánceres, con resultados



prometedores¹⁶. Existe una evidencia cada vez más sólida que muestra que la reposición de la flora bacteriana asociada con la enfermedad puede tener un papel en el tratamiento de dicha enfermedad. Así, el trasplante de materia fecal proporciona no solo una población bacteriana variada, sino que también contiene otras sustancias que pueden ayudar a la recuperación del intestino, como son ácidos grasos, vitaminas y ácidos biliares, o influyen en el eje de comunicación neuroinmune que tiene lugar entre el intestino y el sistema nervioso central.

En este trabajo se realizará una aproximación al estado actual de la investigación en relación con la microbiota y el trasplante de materia fecal, así como sus aplicaciones clínicas vigentes y potenciales.

Historia del trasplante fecal

La idea del trasplante fecal para uso veterinario se atribuye al anatomista italiano Fabricius Aquapedente, que vivió en el siglo XVII. Este autor decía en una de sus obras: “He oído de animales que, habiendo perdido la capacidad de rumiar, pero que tras recibir por boca una porción de los materiales ya masticados de la boca de otro rumiante, empezaban de inmediato a masticar y recobraban su estado de salud”¹⁷. Esta fue la primera descripción de la llamada “transfaunación”, que, en la actualidad, constituye una práctica veterinaria bastante habitual. Esta técnica consiste en la transferencia de muestras de jugo gástrico del rumen del rumiante donante al receptor mediante el uso de sondas. Se utiliza para la prevención y tratamiento de distintas enfermedades gastrointestinales en rumiantes. Además, existe en biología el concepto de transfaunación natural, en la que determinadas especies inoculan la flora intestinal de los padres a la prole, mediante la regurgitación, favoreciendo la población del tracto digestivo de la prole con cepas procedentes de los padres.

No obstante, ya en el siglo IV, durante el reinado de la dinastía Dong’lin, en China, el médico Ge Hong describió el uso de la suspensión de heces humanas para el tratamiento de las intoxicaciones alimentarias que cursaban con diarrea severa. Este



tratamiento está descrito en el libro de medicina de urgencias, “Zou Hou Bei Ji Fang” (Traducido como “Manual de terapia de emergencias”) En este libro se realiza la primera descripción de trasplante fecal por boca de la historia.

Mas tarde, en el siglo XVI, durante el reinado de la Dinastía Ming, otro autor, Li Shinzen, describió en el libro de medicina china tradicional llamado “Ben Cao Gang Mu” otra serie de aplicaciones de la solución fermentada de heces, de la suspensión de heces frescas, heces deshidratadas y heces infantiles para el tratamiento de enfermedades abdominales que cursaban con diarrea, dolor abdominal y fiebre. Por consideraciones de índole estética, se denominaba a estas suspensiones fecales “sopa amarilla”¹⁸.

La primera publicación moderna sobre la transferencia de heces se hizo en el año 1958, de manos Eiseman et al en 1958, quienes describieron el éxito del tratamiento de varios casos de colitis pseudomembranosa con enemas de materia fecal¹⁹.

Sin embargo, sería en 1978, cuando, después de confirmar el papel del Clostridium difficile (a partir de ahora, CD) en la etiopatogenia del la colitis pseudomembranosa, cuando se abrirían amplias vías de investigación en el uso del trasplante fecal para el tratamiento de esta enfermedad⁴⁴.

Trasplante fecal

Definición

Se define al trasplante fecal como un método que busca cambiar la microbiota intestinal del receptor para normalizar su composición y lograr un efecto terapéutico, mediante la transferencia de heces de un donante “sano”. Su finalidad es reestablecer una población bacteriana “normal” en el intestino con desbiosis.

Indicaciones y contraindicaciones

- Infección por Clostridium difficile



La principal indicación del trasplante de heces en la actualidad es el tratamiento de la infección por CD recurrente y refractaria al tratamiento⁵ y a fecha de hoy constituye uno de los escalones en el tratamiento de varias guías clínicas. Actualmente este tratamiento está incluido en varias guías terapéuticas^{15 y 20}. Es la única indicación del trasplante de heces aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos²¹.

- Enfermedad inflamatoria intestinal

La estrecha relación que se ha encontrado entre la fisiopatogenia de la EII y la microbiota, ha motivado el estudio de la manipulación terapéutica de la misma para el tratamiento de esta enfermedad (prebióticos, probióticos, etc...). Actualmente, se está estudiando el papel del trasplante de materia fecal en el tratamiento de la EII con resultados esperanzadores, aunque este tratamiento aun no forma parte de la práctica clínica⁵⁸⁻⁶⁴.

- Obesidad y Diabetes.

La literatura demuestra que existe una asociación entre determinadas enfermedades crónicas y la disbiosis. En varios estudios se ha observado que existe una relación directa entre la variabilidad de la población bacteriana (determinada por la riqueza genética de dicha flora), la obesidad y la resistencia a la insulina. No obstante, la causalidad existente entre ambos eventos está en discusión^{22,75 y 81}.

- Enfermedades extraintestinales

Otros campo de aplicación de la microbiota se extienden mas allá del tracto digestivo, ya que se está estudiando su papel en el desarrollo de enfermedades metabólicas o de la obesidad, la erradicación de microorganismos multirresistentes y la disfunción multiorgánica de pacientes críticos. Incluso, se está valorando, en modelos



animales, el posible efecto del trasplante fecal en el abordaje de trastornos neurológicos, como la Enfermedad de Parkinson, el autismo o la esclerosis múltiple¹⁰⁵.

Se revisará cada una de estas indicaciones en el apartado correspondiente del trabajo. Todas ellas vienen expuestas en la tabla 1.

Por otro lado, no existen contraindicaciones estrictas para el trasplante fecal en la evidencia clínica disponible en la actualidad²³.

Indicaciones actuales y potenciales del trasplante fecal
Indicación actual
Infección por <i>Clostridium difficile</i> , recurrente o refractaria a terapias convencionales
Indicaciones potenciales
Enfermedades gastrointestinales: <ul style="list-style-type: none">- Enfermedad inflamatoria intestinal- Desórdenes funcionales (síndrome del colon irritable, estreñimiento crónico)
Enfermedades extraintestinales: <ul style="list-style-type: none">- Síndrome metabólico (DMII, obesidad)- Enfermedades autoinmunes- Enfermedad de parkinson- Autismo- Esclerosis múltiple- Infecciones por microorganismos multirresistentes- Fallo multiorgánico en pacientes críticos
<i>Recuperado de Wang JW et al²⁴</i>

Tabla 1

Selección del donante y del receptor

Existen distintos tipos de donante según su relación con el receptor: parientes consanguíneos, individuos con contacto íntimo (pareja y convivientes) o voluntarios sanos sin relación con el receptor.

Clásicamente, se ha considerado al cónyuge del receptor como el donante más apropiado, ya que, al compartir los factores ambientales, el riesgo de transmisión de patógenos es más bajo y la tolerancia inmune a la flora trasplantada es mayor, por la similitud entre las poblaciones²⁴. No obstante, estudios posteriores no han aclarado este punto, y, a fecha de hoy, no existe unanimidad en los estudios en cuanto a los resultados



del trasplante según la relación del donante y el receptor. Se hipotetiza que la flora intestinal de un donante no relacionado con el paciente, que presenta una flora bacteriana más alejada de éste, podría “resetear” de forma mas radical la microbioma del receptor²⁵. No obstante, a fecha de hoy no se dispone de evidencia suficiente que permita establecer cual es el donante idóneo.

Es importante establecer unos criterios de exclusión estrictos en el donante para garantizar la seguridad del receptor. La selección del donante, acorde con las guías clínicas tanto norteamericanas como europeas, incluye una exhaustiva historia clínica, análisis sanguíneos con serología y análisis de las heces, y tiene como objetivo evaluar a los candidatos y así minimizar para evitar la transmisión de determinados patógenos²⁰. Los estudios previos que se deben realizar al potencial donante no están estandarizados, pero, aunque con pequeñas variaciones, son similares en los distintos protocolos (Tabla 2).



Pruebas de cribado del donante (criterios de exclusión)	
Historia clínica	<p>Infección activa Antibioterapia en los 3 meses previos Diarrea del viajero Enfermedades gastrointestinales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EEI • Síndrome del intestino irritable • Diarrea/estreñimiento crónico • Cáncer gastrointestinal <p>Enfermedades autoinmunes Alergias importantes Otros: Diabetes, síndrome metabólico, fármacos que alteran la flora intestinal Factores sociales: conductas sexuales de riesgo, consumo de drogas, institucionalización, tatuajes recientes...</p>
Análisis de heces	Bacterias
	<p>Cl difficile Campylobacter H. pylori Salmonella Shiga-toxina productora de E. coli Shigella Otros</p>
	Virus
	<p>Roravirus Norovirus</p>
	Parásitos
Análisis de sangre	<p>Criptosporidium Cyclospora Giardia Isospora</p>
	Bacterias
	Sífilis
	Virus
	<p>Hepatitis A, B, C y E VIH CMV EBV</p>
	Parásitos
Entamoeba histolytica	



	Hemograma
	Bioquímica
	PCR
	Albumina, urea, creatinina
	GOT/GPT, bilirrubina, GGT, FA
Fuentes	Wang JW et al ²⁴ y Vindigni M et al ²⁵

Tabla 2

Hay una serie de actuaciones que se deben respetar en el donante. Se desaconseja, por ejemplo, que el donante tome alimentos a los que el receptor presenta alergias en los días previos a la donación²⁵. Es importante, además, que el intervalo de tiempo transcurrido entre las pruebas de cribado del donante y la donación no debe extender los 21 días, para minimizar el riesgo de contaminación²⁶.

Aunque no existe una indicación clara para la realización de estudios serológicos al receptor, puede ser conveniente la realización de los mismo, para poder disponer de datos previos a la transferencia fecal, y poder así conocer su preexistencia en caso de que el paciente sea diagnosticado de alguna enfermedad infectocontagiosa tras el mismo²⁵.

Preparación de la muestra y administración

Aunque el proceso de preparación de la muestra varía de un centro a otro, el proceso es el mismo en líneas generales. En caso de donantes locales, la muestra ha de ser obtenida en las 8 horas previas a su administración. Algunos protocolos incluyen la administración de laxantes al donante, para facilitar la obtención de la muestra. Dicha muestra se diluye en suero salino (aunque también se ha descrito la dilución en leche o agua), se agita o mezcla con batidora, se filtra para extraer las partículas de gran tamaño y fibra, se separa el sobrenadante y se mezcla con una sustancia bacteriostática. Posteriormente, se administra al receptor. La cantidad de heces que se debe administrar no está claramente definida, pero acorde con las guías disponibles, se administra un mínimo de 50 gramos de heces (o 250 ml de muestra diluida)²⁷.

En la actualidad, existen bancos de heces que preparan las muestras y las almacenan a -80°C, pudiendo transportar las muestras congeladas a los centros destino²⁴.



Estas muestras pueden conservarse hasta 6 meses sin que pierdan su viabilidad, y siendo su rendimiento similar a de las muestras frescas²⁸.

Antes de la realización del trasplante, el receptor se somete a una preparación colónica estándar para la descontaminación intestinal. Hay que comprobar que éste ha interrumpido la toma de cualquier antibiótico por lo menos 12 horas antes del trasplante²⁰.

Hay varias vías de administración de las heces:

- Oral (endoscopia digestiva alta, sonda nasogástrica, sonda nasoduodenal o cápsula)
- Colonoscopia
- Enema

La vía preferida para el trasplante fecal como tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* es la colonoscópica, al ser la vía más efectiva por la que la microbiota del donante alcanza el órgano diana. Una revisión sistemática y un metaanálisis mostraron que esta vía tiene un resultado clínico mejor en el tratamiento de la ICD que la vía endoscópica alta²⁹. Por otro lado, se trata de un método más invasivo, costoso y conlleva los riesgos propios de un procedimiento endoscópico en un intestino enfermo (perforación y sangrado). Así, se recomienda que la administración se haga en el colon derecho, pero en caso de colon muy afectado, se opta por su depósito en el colon izquierdo²⁰. Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias significativas entre unos y otros métodos de administración²⁴.

Tras la infusión de la muestra o una hora antes de la misma, se administra al paciente una dosis de loperamida. Tras el procedimiento, se coloca al paciente en postura de anti-Trendelenburg durante 1 hora²⁵.

En los EE. UU. se ha desarrollado una vía de administración de las heces en forma de cápsulas (Openbiome®). Las heces obtenidas, analizadas y filtradas se guardan dentro de cápsulas tamaño 00 (el tamaño de una capsula de un complejo multivitamínico) y son



congeladas a -20° C. El paciente tiene que tomar 30 de esas cápsulas en los 90 minutos que siguen a la descongelación, para recibir la cantidad de heces necesaria³⁰. Un ensayo clínico randomizado ha comparado la vía de administración tradicional con la administración en capsulas, ha demostrado que es igualmente eficiente para el tratamiento de la ICD31. Se han obtenido resultados similares en otro estudio realizado en 15 pacientes, a los que fueron administrados 30 cápsulas en 2 días (unos 20 gr. De heces), con una tasa de remisión de 86,6% tras un trasplante, y del 100% tras el segundo, con tolerancia buena a la nueva vía de administración³². Estos estudios sugieren que la vía de administración en capsulas (las llamadas “poop pills”) puede constituir una alternativa segura, menos invasiva y bien aceptada por los pacientes.

Efectos adversos

Como cualquier otro tratamiento médico, el trasplante de heces puede dar lugar a complicaciones. Los efectos adversos más típicos son leves y autolimitados, y consisten en náuseas, vómitos, dolor abdominal, distensión o gases. Todos estos síntomas pueden estar en relación con la enfermedad que se está tratando, el procedimiento utilizado para la administración de las heces o con el propio trasplante. Otras complicaciones mas graves están relacionadas con los riesgos del procedimiento anestésico y endoscópico.

El riesgo de contagio por enfermedades transmitidas por las heces es bajo, aunque no debe ser menospreciado. Recientemente, se han publicado casos de morbimortalidad secundarios a bacteriemia por *E. coli* productor de betalactamasas de espectro extendido y *E. coli* productor de toxina Shiga, transmitidos a través del TMF³³.

Un estudio retrospectivo que analizaba las complicaciones del TMF administrado por vía alta, a través de sonda nasoduodenal destacaba un 5% de complicaciones graves atribuibles al TMF, con caso de muerte secundaria a neumonía aspirativa y casos de pacientes con cuadros de dolor abdominal, vómitos y regurgitación. Este grupo de autores sugirió realizar modificaciones en la composición de la suspensión administrada, disminuyendo su volumen, evitar la vía alta de administración en pacientes con problemas de deglución y mantener una observación hospitalaria estrecha de los pacientes en las primeras horas tras el procedimiento³⁴.



Se ha estudiado riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes inmunodeprimidos en un estudio multicéntrico de análisis retrospectivo de series, sin demostrar infecciones asociadas al TMF²³. Se ha visto que, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, la realización de trasplante fecal puede desencadenar brotes agudos, con síntomas gastrointestinales, fiebre y aumento de los parámetros analíticos de inflamación. El mecanismo fisiopatológicos de estos brotes es desconocido, aunque se ha sugerido que se debe a un aumento transitorio de la permeabilidad de la mucosa intestinal y una bacteriemia transitoria³⁵. Se han registrado casos de megalocolon tóxico tras el TMF, con necesidad de colectomía y mortalidad asociada, aunque se postula que esta complicación es debida a la EEI subyacente, y no al TMF en sí³⁶.

Las complicaciones a largo plazo del trasplante fecal son menos conocidas. Así, se desconoce el efecto a largo plazo de las alteraciones en la microbiota de los pacientes producidas por las heces del donante, al igual que la posibilidad de transmisión de enfermedades crónicas procedentes de las heces donadas. Además, aunque se realiza un exhaustivo análisis de la muestra transferida, puede haber agentes infecciosos no detectados en el estudio previo. No obstante, son los efectos inmunológicos a largo plazo lo que preocupa a los investigadores, aunque a fecha de hoy no se dispone de suficiente información a ese respecto. Se han presentado casos de una posible relación entre el trasplante de materia fecal y el desarrollo de determinadas enfermedades, como la neuropatía periférica, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Sjögren y artritis reumatoide³⁷.

A fecha de hoy, no existe unanimidad sobre el tiempo y periodicidad del seguimiento en pacientes sometidos a trasplante fecal. El consenso europeo ha propuesto que el periodo de seguimiento debería ser de al menos de 8 semanas, y se debe hacer con una revisión de datos tanto clínicos, como analíticos²⁰.

Covid y trasplante de materia fecal

Se desconoce el impacto del COVID-19 en el trasplante de materia fecal y la preparación de las muestras³⁸. Se ha evidenciado la presencia de partículas virales del SARS-COV-2 en pacientes con negativización de la PCR hasta 5 semanas³⁹. Y aunque se



desconoce la viabilidad de estas partículas virales, se ha planteado su papel en la transmisión fecal oral del virus. Por este motivo, es recomendable revisar los protocolos de cribado del TMF para adaptarlos a la situación epidemiológica vigente, excluyendo donantes sospechosos de presentar sintomatología de COVID y realizando los estudios oportunos acorde con los protocolos COVID de cada centro.

Regulación legal

Actualmente, la única indicación aprobada para el trasplante de heces es la infección recurrente por *Clostridium difficile*, y para las demás indicaciones se considera un tratamiento de uso compasivo. Por este motivo, los riesgos y beneficios de indicar el procedimiento deben de ser analizados cuidadosamente. El paciente tiene que ser informado ampliamente del proceso y posibles complicaciones, y, una vez informado, otorgar el consentimiento informado oportuno.

La regulación legal del trasplante de heces se ha convertido en una necesidad urgente, debido a la expansión del uso de la técnica que ha tenido lugar en los últimos años. La regulación existente difiere entre los distintos países.

En 2013, FDA en los EE. UU. (Food and Drug Administration) emitió un comunicado público en el que clasificaba el trasplante fecal como “fármaco”. Esa clasificación obligaba a los médicos a realizar una serie de trámites burocráticos que retrasaban la posibilidad de realizar el procedimiento, por lo que unos meses más tarde la FDA revisó su posición²¹. Si embargo, la única indicación admitida a fecha de hoy, fuera de uso compasivo, continúa siendo la ICD resistente o recurrente, lo que supone un lastre para la investigación de otras indicaciones⁴⁰.

En el caso de Canadá, Health Canada ha clasificado al trasplante de heces como “fármaco”, lo que obliga que cumpla con todas las fases de los ensayos clínicos para cumplir con los estándares de calidad exigidos antes de su aceptación. En cualquier caso, en el consenso de ese país, de momento actual se recomienda su uso fuera del contexto de los ensayos clínicos⁴¹. En el Reino Unido, su utilización para el tratamiento de la enfermedad por *Cl. Difficile* recurrente está aprobado y se considera como seguro⁴⁰.



No obstante, a falta de regulación europea o nacional, la aplicación del trasplante de heces, considerado una sustancia de origen humano, debe seguir la directiva europea 2004/23 sobre calidad y seguridad de tejidos y células y requiere de una autorización específica de la dirección del centro⁴².

Microbiota e infección por Clostridium difficile

Introducción

Clostridium difficile (CD a partir de ahora) es un bacilo Gram positivo anaerobio productor de toxinas (A y B), causante de colitis en personas susceptibles, por vía de transmisión fecal oral. El espectro de manifestaciones clínicas abarca desde portadores asintomáticos (hasta el 15% de adultos sanos) hasta casos de colitis fulminante, megacolon tóxico y sepsis.

El diagnóstico de infección por CD (ICD a partir de ahora) se define por la presencia de diarrea aguda y la detección microbiológica del CD en la muestra de heces o de una de sus toxinas.

La asociación entre el CD y el desarrollo de enterocolitis fue descubierta en 1978 por Barlett⁴³. En las últimas décadas, y en relación con el aumento de uso de antibióticos, la incidencia de esta enfermedad ha aumentado de forma notable, hasta convertirse en la primera causa de diarrea infecciosa nosocomial, con una incidencias media en Europa de 5 episodios por 10000 días de estancia hospitalaria⁴⁴.

El principal factor de riesgo para el desarrollo de ICD es el uso de antibióticos, especialmente fluorquinolonas, cefalosporinas, ampicilina y amoxicilina, aunque prácticamente todos los antibióticos se han relacionado con la ICD. Otros factores de riesgo son edad avanzada, hospitalización o institucionalización, la inmunosupresión, las neoplasias y su tratamiento, el trasplante de órganos sólidos y el uso de inhibidores de la bomba de protones^{45 y 46}. La incidencia y la gravedad de la infección ha ido en aumento en los últimos años por la aparición de cepas resistentes⁴⁶.



Fisiopatología de la ICD

La patogenia de la ICD se explica por la capacidad de los antibióticos de cambiar la composición y homeostasis de la microbiota intestinal, con la consecuente superpoblación de CD. Las toxinas producidas por el CD causan las alteraciones intestinales causantes de la enfermedad.

La desbiosis intestinal se ha relacionado con numerosas enfermedades, incluida la ICD, el síndrome del colon irritable, síndrome metabólico, obesidad, esclerosis múltiple, etc... La desbiosis puede estar ocasionada por muchos factores, entre los que el tratamiento antibiótico tiene un puesto destacado. La antibioterapia altera tanto el número global de poblaciones bacterianas, como su composición, predisponiendo al desarrollo de un entorno que favorece la germinación de esporas de CD y la expansión de este patógeno, con la consecuente liberación de sus toxinas (toxina A y B)^{45 y 46}.

Los ácidos biliares juegan un papel primordial en la inducción de la germinación de las esporas del CD. Los ácidos biliares son derivados del colesterol, producidos y liberados por el hígado. Su función es facilitar la absorción de grasas y de vitaminas liposolubles por el intestino. Además de ayudar a la digestión, juegan un papel en la regulación de la flora bacteriana intestinal. Los ácidos biliares primarios, que son ácido cólico y ácido quenodesoxicólico, son liberados al torrente digestivo desde el hígado. El 95% de estos ácidos serán reabsorbidos por la mucosa intestinal. El 5% restante son metabolizados por las bacterias intestinales hasta convertirse en los llamados ácidos biliares secundarios, el ácido desoxicólico y el ácido litocólico. En estudios realizados in vitro, se ha comprobado que los ácidos biliares primarios estimulan la germinación de las esporas del CD y los ácidos biliares secundarios lo inhiben. In vivo, se ha observado una mayor concentración de ácidos biliares secundarios en pacientes sanos, comparados con pacientes con ICD, y es mayor en pacientes con reinfecciones que en pacientes en el curso de un primer episodio de ICD⁴⁷.

El primer paso para la infección es el sobrecrecimiento de colonias del CD en el intestino grueso de los pacientes, aunque solo una pequeña proporción de éstos desarrollará la enfermedad. El CD no es una bacteria enteroinvasiva, y produce la



enfermedad debido a la liberación de enzimas, como colagenasas, así como de dos tipos de toxinas, llamadas A y B, con acción tanto citotóxica como enterotóxica. La reacción inflamatoria y la toxinemias resultante produce daño tisular, con la consecuente aparición de alteraciones en la permeabilidad de la mucosa intestinal, microulceraciones y formación de pseudomembranas⁴⁶.

Existen varias cepas de CD. La cepa BI/NAP1/027 es la más virulenta, produce mayor cantidad de toxinas y es resistente a quinolonas, y es responsable de los casos más severos de la enfermedad⁴⁸. Se ha visto que las cepas más virulentas de CD son más resistentes a la acción del ácido litocólico, por lo que son más resistentes a la acción protectora de los ácidos biliares secundarios⁴⁸.

Diagnóstico

La confirmación diagnóstica de ICD se realiza mediante distintas pruebas microbiológicas, la detección del antígeno del CD en heces, detección de toxina en heces, amplificación de ácidos nucleicos, cultivo convencional, etc...⁴⁹.

La prueba que detecta el Ag del CD se basa en la identificación de la glutamato-deshidrogenasa producida por esta bacteria. Se trata de un test que obtiene resultados rápidos y con una sensibilidad que roza 100%. Sin embargo, no diferencia entre cepas toxigénicas y no toxigénicas, por lo que su especificidad en el diagnóstico de la enfermedad es baja, del 59%.

Otra técnica diagnóstica, la más comúnmente utilizada en nuestro medio, es la detección de la toxina de CD en heces mediante EIA (inmunoensayo enzimático). Sus resultados también son rápidos (1-2 h) y tienen una sensibilidad y especificidad adecuadas (75-85% y 95-100% respectivamente).

En las últimas décadas se han introducido nuevos tests diagnósticos basados en la amplificación de ácidos nucleicos (NAAT/PCR), con una sensibilidad del 80-100% y una especificidad del 99%. Es decir, el valor predictivo negativo de estas pruebas es muy alto: si es negativa, hay que descartar otras causas de diarrea en ese paciente. Sin embargo, como esta prueba detecta la presencia de genes codificadores de cepas productoras de



toxinas, puede detectar falsos positivos en pacientes colonizados por cepas de CD toxigénicas sin repercusión clínica de esta colonización y que tienen una diarrea por otra causa, con el consiguiente sobretratamiento. Por este motivo, las guías recomiendan combinar dos pruebas para confirmar el diagnóstico de ICD: una con alto valor predictivo negativo (EIA de GDH o NAAT) y una con alto valor predictivo positivo (EIA de toxina)⁴⁷.

Tratamiento de la ICD

Como no es el objetivo de este trabajo explicar e forma pormenorizada el tratamiento de la ICD, la clasificación de la enfermedad según su gravedad y su correspondiente tratamiento (Tabla 3), así como el tratamiento de las recurrencias (Tabla 4) se expone de forma resumida en las tablas expuestas a continuación, extraídos de la guía de práctica clínica de la Sociedad Americana de gastroenterología 15 y la Guía de la IDSA actualizada en 2018 ⁴⁹.

Tratamiento de la ICD según los grados de severidad			
Severidad	Criterios clínicos y analíticos de severidad	Tratamiento	Otros
Leve-moderada	Diarrea+ otros signos/síntomas que no cumplen criterios de gravedad	Vancomicina 125 mg. v.o. /6 horas 10 días O Fidatoxina 200 mg. v.o./12 horas 10 días	Si no mejoría en 5-7 días, cambiar a vancomicina
Grave	Albumina < 3 gr/dL + 1 de los siguientes: Leucos >15000 Defensa abdominal	Vancomicina 125 mg. v.o./6 horas 10 días O Fidatoxina 200 mg. v.o./12 horas 10 días	
Grave y complicada	Uno de los siguientes atribuible a la ICD: Ingreso en UCI Hipotensión con/sin DVA T ^a >38,5°C Ileo o distensión abdominal Afectación del estado de conciencia Leucos >=35000 o < 2000 Fallo orgánico (intubación, fallo renal, etc...)	Vancomicina 5125 mg v.o./6 h.+ metronidazol 500 mh.i.v./8 horas + vancomicina rectal (vancomicina 500 mg. diluido en 500 ml de SSF aplicado como enema) /6 horas. Añadir en caso de ileo.	Valoración por cirujano



Recurrente	Reaparición de CDI en las 8 semanas siguientes al fin del tratamiento	Ver tabla 4	Considerar trasplante materia fecal tras 2 recurrencias
------------	---	-------------	---

Tabla 3

Tratamiento de las recurrencias		
	Tratamiento utilizado en 1º episodio	Tratamiento indicado
Primera recurrencia	Metronidazol	Vancomicina 125 mg. v.o./ 6 horas 10 días
	Vancomicina O Fidaxomicina	Fidaxomicina 200 mg. v.o./ 12 horas durante 10 días O Vancomicina 125 mg v.o. /6 horas 10-14 días → vancomicina 125 mg. / 12 horas 1 semana → 125 mg. /24 horas 1 semana → 125 mg. /48-72 horas 2-8 semanas (pauta prolongada)
Segunda recurrencia		Vancomicina en pauta prolongada O Vancomicina 125 mg v.o./6h 10 días → rifaximina 400 mg. v.o./ 8 horas 20 días O Fidaxomicina 200 mg. V.o./12 horas 10 días. Considerar TMF

Tabla 4

Trasplante de materia fecal en el tratamiento de la ICD

La principal y única indicación vigente para la aplicación del TMF es la infección recurrente por CD. Existe una amplia evidencia (incluyendo metaanálisis y revisiones sistemáticas) que avalan la eficacia de este tratamiento, demostrando tasas de curación



por encima del 80%, comparado con el éxito terapéutico de regímenes antibiótico, con los que la tasa de curación no alcanza el 30%^{5, 24, 25 y 50}. La respuesta al tratamiento es rápida, con resolución de síntomas en las primeras 24-48 horas⁵¹. Gracias a los buenos resultados obtenidos, el TMF forma parte de numerosas guías clínicas como un tratamiento estándar. Sin embargo, las guías clínicas no coinciden en el grado de recomendación de esta terapia. Mientras la guía europea de la ICD20 dota a la indicación del TMF tras una segunda recurrencia de ICD de un grado de recomendación A y de un nivel de evidencia I, la Guía de la American College of Gastroenterology ¹⁵, es más cautelosa, al sugerir el uso del TMF tras una tercera recurrencia, con un grado de recomendación condicional a favor y nivel de evidencia moderado.

No existe evidencia suficiente para recomendar el TMF en la ICD refractaria⁵¹. La ICD refractaria/crónica se ha evaluado en una revisión sistemática, encontrando tasas de resolución entorno al 55%, pero no existen, a fe ha de hoy, ensayos clínicos que avalen su utilización.

Por ahora, existe poca evidencia en cuanto al uso del TMF en el primer episodio, aunque se ha sugerido que podría reducir la mortalidad en casos graves²⁰.

El TMF ayuda a restaurar la composición normal de la flora bacteriana del paciente. Se ha analizado la composición de la microbiota del paciente con ICD antes y 2 semanas después del trasplante. Se ha evidenciado que, antes del TMF, el paciente con ICD presenta una menor proporción de los filos dominantes, Bacteroidetes y Firmicutes. Dos semanas tras el TMF, la microbiota del paciente adquiere las características de la flora del donante, con el restablecimiento de la flora normal⁵³.

Los mecanismos de acción sugeridos del TFM son:

- 1) la competición por los nutrientes con las cepas de Clostridium toxigénicas, con la consecuente disminución de la colonización
- 2) Inhibición directa del crecimiento y toxicidad del CD
- 3) Transformación de ácidos biliares primarios en secundarios, con inhibición consecuente del CD. Los ácidos biliares primarios favorecen la colonización por CD, pero los ácidos biliares secundarios inhiben este proceso. Se ha visto una mayor



concentración de ácidos biliares secundarios en individuos sanos comparado con aquellos con ICD⁴⁷.

4) Influencia por parte de la microbiota del sistema inmune, normalizando su respuesta y regulando la producción de citquinas inflamatorias⁵⁰.

El primer ensayo clínico controlado y randomizado realizado a este respecto, estudiaba el efecto TMF administrado a través de zona nasoduodenal a 43 pacientes con ICD recurrente, comparando 3 grupos: pacientes que recibían 45 días de vancomicina oral seguido del TFM, un segundo grupo que se había sometido a un Régimen estándar de tratamiento de 14 días de vancomicina y un tercer grupo, que asociada el lavado de colon al tratamiento con vancomicina. El objetivo primario era la resolución de la diarrea sin recidivas a las 10 semanas (definido como cese de la diarrea y 3 toxinas de CD negativas). De los 16 pacientes del grupo del TMF, 13 presentar resolución de la diarrea tras el primer tratamiento (81%). En los grupos 2º y 3º las resolución se produjo en 4 de 13 (31%) y 3 de 13 (23%). Se observó, además, que el grupo del TMF experimentó una normalización de la diversidad bacteriana, que se asemejó a las de los donantes. Este estudio fue interrumpido con anticipación debido a los resultados, que demostraban la clara superioridad del TMF. Los autores sugirieron el uso del TMF en la 2ª-3ª recaída, en las que los regímenes antibióticos tradicionales tienen unas altas tasas de fracaso terapéutico⁵.

Una revisión sistemática con metaanálisis del año 2017 evaluó la efectividad del TMF en el tratamiento de la ICD. Se incluyeron 37 estudios (7 ensayos clínicos controlados randomizados y 30 series de casos). Se encontraron tasas de curación del 92% (89-94% con un intervalo de confianza del 95%). Se observó, además, una diferencia significativa de curación según la vía de administración: baja (95%) y alta (88%), $p=0,02$. No se encontró diferencia entre la administración de heces frescas o heces de banco y se comprobó que la administración de dosis sucesivas aumentaba las tasas de éxito⁵³.

Una revisión más reciente, publicada en el año 2020, incluye 30 publicaciones (12 revisiones, 11 ensayos clínicos, 5 ensayos con controles randomizados, un estudio observacional y un estudio de cohortes), con un número total de 951 pacientes estudiados. Este trabajo concluye, que el TMF es útil en el tratamiento de la ICD recurrente, con una



tasa de curación del 90%, aunque el tratamiento óptimo depende de la severidad del caso. No existe, a fecha del trabajo, una vía de administración superior a las demás, con necesidad de ajustar la vía de administración a cada caso individual⁴⁶.

La investigación sobre la aplicación del TMF en la ICD y otras enfermedades está en pleno auge. Sin embargo, a pesar de las claras ventajas que ofrece este tratamiento, su uso no se ha generalizado. Los motivos para esta resistencia son numerosos. A fecha de hoy, no existe uniformidad de criterios en las guías clínicas ni en cuanto a su indicación ni a la forma de preparación de las muestras. A pesar de que se realiza un exhaustivo análisis de las heces donadas, existe el temor a la transmisión de patógenos. A fecha de hoy, se desconocen los efectos del TMF a largo plazo, y se ha sugerido su relación con el desarrollo de ciertas enfermedades de tipo inmunológico. Desde el punto de vista logístico, se trata de un procedimiento complejo. La preparación de las heces, su conservación, el corto período de conservación de las muestras frescas, la baja disponibilidad de bancos de heces y la limitación de administración a centros seleccionados, dificulta la aplicación de este tratamiento y su indicación por parte de los profesionales médicos. Por último, es difícil para los profesionales sanitarios, conseguir superar el rechazo y prejuicios que este tipo de tratamiento genera en los pacientes.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (a partir de ahora, EII) es una enfermedad crónica e idiopática del intestino. Sus dos tipos principales son colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (a partir de ahora, CU y EC).

La patogenia exacta de esta enfermedad es desconocida, pero actualmente se postula que tiene lugar una respuesta inmunológica patológica a la microbiota intestinal en individuos susceptibles, lo que desencadena la cascada inflamatoria⁵⁵. Se ha postulado que la microbiota desempeña un papel importante en la activación de dicha cascada inflamatoria, ya que hay estudios que han mostrado una drástica disminución de esta



inflamación tras cursos cortos de antibióticos como la rifaximina, así como el efecto de la antibioterapia en el tratamiento de la pouchitis. El tratamiento de la EII tiene como diana disminuir esa respuesta inflamatoria, por lo que se basa, principalmente, en el uso de fármacos con efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. En los últimos años, se está estudiando el papel de la modulación de la microbiota mediante el TMF en el tratamiento de inducción y mantenimiento de la EEI.

Papel de la microbiota en la patogenia de la EII

La composición de la microbiota de individuos con EII varía, tanto cuantitativa como cualitativamente, en comparación con personas sanas. Así, se ha visto un aumento de algunas bacterias como *Fusobacterium*, *Eschlerichia* y *Proteabacteria*, y disminución de otras como *Bacterioides*, *Bifidobacterium* y *Clostridium* grupo IV XIV, tanto en pacientes con EII como en modelos de ratón con colitis inducida⁵⁵. No obstante, se desconoce, a fecha de hoy, si esta desbiosis es la causa o la consecuencia de la EEI.

Las poblaciones bacterianas que aumentan en la EII, como son las poblaciones de *Eschlerichia* o *Shigella*, aumentan su tasa de proliferación en un intestino con inflamación⁵⁶. Se ha observado que en pacientes con CU, determinadas especies de *E. coli* dotadas de capacidad de adhesión e invasión, atraviesan la capa mucosa y se adhieren directamente a la capa epitelial del colon, favoreciendo la formación de granulomas.

Por otro lado, la proliferación de *Fusobacterium* en estos pacientes se ha relacionado con la invasión y erosión de la mucosa colónica, y estas mismas bacterias se han relacionado con la inducción de carcinogénesis en modelos de ratón. Este hallazgo podría ser el eslabón que asocia la EII con el desarrollo de cáncer colorrectal⁵⁷.

Papel protector de la microbiota en la EII

Otras bacterias podrían tener un papel protector en el desarrollo de la EII. La flora comensal nativa del individuo ocupa un nicho ecológico en el hospedador, que impide la anidación y proliferación de microorganismos patógenos. Se ha sugerido,



además, que algunas especies bacterianas, como *Bifidobacterium* o *Lactobacillus*, tienen una función antiinflamatoria, mediante la regulación del sistema inmune, por medio de la activación de células T reguladoras, la inhibición de citoquinas inflamatorias o regulación del factor (NF)- kappa B. Algunas familias fermentadoras de fibra como las *Ruminococcaceae*, responsables de la producción de ácidos grasos de cadena corta, con función antiinflamatoria, tienen una menor presencia en pacientes con EII⁵⁵.

Trasplante de materia fecal en el tratamiento de la Colitis Ulcerosa

El estudio pionero que planteó la posibilidad de tratar la EII con TMF fue publicado en 1989. Uno de los autores del estudio, diagnosticado de colitis ulcerosa activa severa resistente a salicilatos y corticosteroides, fue el sujeto del estudio. Le fue administrado un TMF de un donante sano en forma de enema. El paciente experimentó desaparición de los síntomas y negativización de las biopsias durante los 6 meses posteriores al trasplante⁵⁸.

Durante las siguientes dos décadas, la evidencia disponible sobre el efecto del TMF en el tratamiento de la EII se obtuvo a través de casos y series de casos. El primer ensayo clínico realizado en pacientes con EII se llevó a cabo en 2015 por Moayyedi et al. Fue un ensayo doble ciego, randomizado, controlado, que comparaba el TMF con el placebo en pacientes adultos con colitis ulcerosa. Los pacientes fueron aleatorizados al grupo placebo o grupo de tratamiento (TMF de heces obtenidas de 6 voluntarios sanos). Los pacientes mantuvieron su tratamiento de base para la CU durante el estudio y no se sometieron a lavado colónico antes de recibir el TMF. El objetivo primario del ensayo fue la remisión de los síntomas (definido como Índice de Mayo clínico < 3 y índice mayo endoscópico de 0). Este estudio fue interrumpido por futilidad, aunque se autorizó a los pacientes del grupo del TMF terminar el tratamiento. La remisión se alcanzó en el 24% de los pacientes del grupo TMF y 5% del grupo placebo. La diferencia en los resultados no fue estadísticamente significativa entre el grupo de placebo y el grupo de tratamiento, y ningún paciente alcanzó el objetivo primario determinado endoscópicamente. A pesar de que el estudio no alcanzó resultados significativos, permitió obtener datos interesantes. Así, en el análisis taxonómico de la flora de los donantes y receptores, se pudo comprobar



que la respuesta al tratamiento podía estar en relación con el donante, ya que la respuesta, aunque no fue estadísticamente significativa, varió de forma notable de un donante a otro, sugiriendo que una correcta elección del donante puede influir en el resultado. Además, se pudo observar una mejor respuesta al TMF en pacientes con CU de reciente diagnóstico⁵⁸.

El segundo ensayo clínico fue realizado en el mismo año, por el grupo de Rossen. Se trata de un ensayo doble ciego controlado randomizado que compara el TMF con placebo en pacientes adultos con CU activa leve-moderada. Los pacientes seleccionados para el grupo de tratamiento recibían dos dosis de TMF (de 15 donantes sanos) por sonda nasoduodenal con 3 semanas de diferencia. Los pacientes del grupo placebo recibieron el TMF de materia fecal autóloga. Se realizó el seguimiento clínico y endoscópico tras 1, 6 y 12 semanas, y se tomaron muestras de heces pre-trasplante, y tras 6 y 12 semanas. A diferencia del estudio previo, los pacientes se sometieron a una preparación mecánica del colon antes del procedimiento, y aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con anti-TNFs, metrotexate y ciclosporina fueron excluidos del estudio. El objetivo primario del estudio fue la remisión clínica a las 12 semanas, definida con un índice SCCAI (Simple Clinical Colitis Activity Index) menor o igual a 2 y una mejoría igual o mayor a 1 punto en el Índice de Mayo endoscópico. Solo 37 pacientes alcanzaron el objetivo primario del estudio, con un 30,4% de remisiones clínicas en el grupo TMF y un 25% en el grupo placebo. Al igual que el primer ensayo, este estudio también fue interrumpido por futilidad, al no alcanzar diferencia significativa en los resultados entre ambos grupos. Sin embargo, de nuevo, el análisis de la microbiota de los receptores mostró datos prometedores. Se vio que, en aquellos pacientes que respondieron al tratamiento, la flora bacteriana había asemejado su composición a la de los donantes. También se observó modificaciones en la composición de la microbiota en pacientes del grupo placebo que habían presentado remisión, lo que confirma que existe una relación directa entre las modificaciones en la microbiota y la remisión⁵⁹.

En el año 2017 se realizó en Australia otro ensayo clínico doble ciego, randomizado, controlado. Se estudió la respuesta al tratamiento con TMF comparado con placebo en pacientes con CU activa leve-moderada. El TMF al grupo de tratamiento se realizó con la mezcla de las heces de 3-7 donantes sanos (multidonante). Recibieron la



primera dosis administrada por colonoscopia, previa preparación mecánica del colon, y posteriormente 5 enemas por semana a lo largo de 8 semanas. Los pacientes mantuvieron parte de su medicación previa (prednisona en dosis inferiores a 20 mg al día), pero suspendieron anti-TFM, inhibidores de la calcineurina y medicación rectal. Se suspendieron antibióticos y probióticos. El objetivo primario era lograr la remisión clínica y endoscópica en la semana 8, definida como índice de mayo clínico de > de 2 puntos y una disminución del índice de mayo endoscópico de al menos 1 punto. Iniciaron el estudio 41 pacientes del grupo de tratamiento y 40 en el grupo placebo. Al término del estudio, los pacientes del grupo placebo fueron propuestos para continuar el estudio con el tratamiento con enemas (no el TMF por colonoscopia). A las 8 semanas, 11 de 41 (27%) del grupo de tratamiento y 3 de 40 (8%) del grupo placebo alcanzaron el objetivo primario ($p=0,02$). Se analizaron las muestras fecales de los pacientes. Se evidenció un aumento significativos en las poblaciones bacterianas de los receptores independientemente del resultado clínico, y se relacionaron determinadas especies con las remisiones. Curiosamente, las especies asociadas a las remisiones variaron entre los pacientes que experimentaron la remisión en el curso del ensayo doble ciego, o de la rama abierta de tratamiento⁶⁰.

En 2019, Costello et al publicaron otro ensayo clínico randomizado doble ciego, en el que comparaban el efecto del TMF en pacientes con CU leve moderada. El grupo de estudio, un total de 38 pacientes recibió TMF administrado por colonoscopia, seguido de dos enemas en 1 semana. El objetivo primario era la mejoría clínica y endoscópica en la semana 8. La remisión clínica alcanzó en 12 de 38 pacientes del grupo de tratamiento (32%) comparado con un 3/35 (9%) del grupo placebo. 5 de los pacientes continuaron en remisión a los 12 meses de seguimiento⁶¹.

Estos son los primeros ensayos que han estudiado el tratamiento de la CU con TMF. Aunque dos de ellos fueron interrumpidos antes de tiempo por no alcanzar resultados estadísticamente significativos, todos ellos alcanzaron el objetivo primario en un determinado porcentaje de pacientes. Un metaanálisis de los 140 TMF en pacientes incluidos en los anteriores ensayos clínicos encuentran una relación entre el TMF y la remisión en los pacientes con CU activa leve moderada (OR=2,89, IC 95%)³⁶. La heterogeneidad de los pacientes que formaron parte de los estudios, del tratamiento



previo de la EI a la que estaban sometidos dichos pacientes, la diferente vía de administración del TMF y forma de preparación de las muestra o la realización de la preparación mecánica del colon, son parámetros que hacen que estos estudios sean difícilmente comparables y que sea difícil valorar el papel real que tiene el TMF en la remisión de la enfermedad. Estos y otros factores que influyen en la respuesta al tratamiento, como son las especies bacterianas implicadas o los donantes óptimos son algunas de las múltiples vías de estudio que están en curso en la actualidad.

A diferencia de la ICD, en la que la elección del donante del TMF no denota especial importancia, las características del donante si que pueden tener un papel significativo en el TMF como tratamiento de la CU. Aunque no se dispone de evidencia probada, se está teorizando que, en el caso de esta enfermedad, puede ser necesario recurrir a un donante sin relación de parentesco con el receptor, para evitar coincidencias en las características genéticas y adquiridas de la microbiota⁴⁰. Algunos estudios relacionan la diversidad microbiana del donante con los resultados del tratamiento, por lo que en algunos de ellos se ha recurrido a TMF obtenidos de donantes múltiples^{60 y 61}.

Se desconoce el tiempo que dura la remisión de la CU tras el tratamiento con TMF. Hasta ahora, los estudios han reportado remisiones hasta un año (tiempo de seguimiento de los estudios). Se sugiere que pueden ser necesarios nuevos trasplantes para obtener remisiones más prolongadas. Hay un único ensayo clínico que ha evaluado el TMF en el mantenimiento de la remisión en pacientes con VU, a los que, después de un TMF de inducción, se les ha repetido un nuevo TMF administrado por colonoscopia cada 8 semanas durante 48 semanas. Se observó una mayor tasa de remisión clínica en el grupo del TMF, sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa comprada con el grupo placebo⁶². Recientemente, se ha publicado un trabajo que ha analizado los resultados del TMF (hasta dos tratamientos) hasta un tiempo máximo de 6 meses, observando tasas de mejoría clínica de 25% y de remisión del 24%⁶³. La mediana del tiempo de remisión tras un TMF fue de 120 días y tras 2 TMF de 182 días, lo que sugiere que varios ciclos de tratamiento son beneficiosos para mantener la remisión durante más tiempo.

TMF en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn



Hay menos estudios acerca del papel del TMF en el tratamiento de la EC. Al igual que la presentación clínica esta enfermedad es altamente variable, las respuestas al TMF han sido también muy variopintas. No hay ensayos clínicos randomizados publicados sobre este tema, pero los estudios de cohortes y series de casos disponibles han plasmado resultados que difieren sustancialmente, con remisiones que abarcan desde el 0 al 76%⁵³. Los resultados descritos en el tratamiento de la EC parecen menos prometedores que en el caso de la CU y se ha sugerido en algunos trabajos la posibilidad de tener que recurrir a trasplantes repetidos para lograr remisiones prolongadas en el tiempo⁶⁴. No obstante, en 2015 se publicó un estudio chino en el que reportaron resultados prometedores tras una única infusión⁶⁵.

TMF en el tratamiento de la pouchitis

Existe una evidencia limitada sobre el tratamiento de la pouchitis con TMF. Se ha sugerido la posibilidad de usar este tratamiento, puesto que se dispone de amplia evidencia de que la pouchitis responde a los tratamientos antibióticos, lo que indica que es sensible a la manipulación de las poblaciones bacterianas. Hay algunos estudios de cohortes y un único ensayo clínico que han analizado el papel del TMF de la pouchitis. Un estudio de cohortes en el que se administraba el TMF por vía gastrointestinal alta demostró una remisión clínica en 4/5 pacientes y mejoría clínica en el 5º, mientras que otro estudio de cohortes con una muestra de 19 pacientes, con el TMF administrado en forma de endoscopia baja, solo consiguió 1 remisión. El único ensayo clínico publicado al respecto tuvo que ser interrumpido por futilidad³⁷.

Conclusiones

La respuesta del TMF en el tratamiento de la EII no es, ni por asomo, tan llamativa como en el caso de la ICD. La posible causa para esta diferencia es que la EII es una enfermedad muy compleja, de origen multifactorial, en cuya patogenia participan factores genéticos, ambientales, inmunológicos y la microbiota es sólo uno de los factores que tener en cuenta⁴⁹. Sin embargo, dado el potencial papel del TMF en el tratamiento



de la EII, es prioritario obtener un mayor entendimiento del papel etiopatogénico de la misma, con el fin de desarrollar terapias más eficaces, accesibles y personalizadas. Así, aunque algunas guías clínicas actuales tienen en cuenta el potencial beneficio que puede tener el TMF en la inducción y el mantenimiento de la remisión de la EII, a fecha de hoy ninguna incluye este tratamiento en los protocolos de práctica clínica, debido a la falta de estudios de fase 3, que avalen su eficacia. No obstante, esta técnica abre una ventana de tratamiento a pacientes seleccionados, con CU activa, leve y moderada y que no sean subsidiarios a tratamientos con inmunomoduladores.

Síndrome del intestino irritable

El síndrome del intestino irritable (a partir de ahora, SII) es un cuadro crónico caracterizado por la presencia de dolor abdominal y alteraciones del tránsito intestinal (diarrea o estreñimiento), sin que se demuestren en los estudios complementarios alteraciones morfológicas, metabólicas o infecciosas en el intestino que lo expliquen. Este problema tiene un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes y tiene difícil tratamiento.

Al igual que en el caso de otras enfermedades del aparato digestivo, se ha asociado el SII con alteraciones en la microbiota intestinal, aunque el patrón bacteriano de esta enfermedad está por determinar. Varios estudios han demostrado una mejoría de los síntomas del SII con tratamientos dirigidos a modificar la microbiota, como son los antibióticos, probióticos y prebióticos. Sin embargo, aunque se ha puesto esperanzas en el TMF para el tratamiento de esta enfermedad, los ensayos clínicos disponibles a fecha ofrecen resultados contradictorios. Dos de los ensayos que estudiaron el papel del TMF en el tratamiento del SII objetivaron una importante mejoría de los síntomas en los pacientes que recibieron TMF por vía endoscópica baja⁶⁶ y por sonda nasoyeyunal⁶⁷. Otros dos ensayos, en los que el TMF se administró por colonoscopia y en forma de cápsulas, no encontraron diferencia significativa en la mejoría síntomas entre el grupo de tratamiento y placebo^{68 y 69}. otro de ellos obtuvo mejores resultados en el grupo placebo⁷⁰.

Las diferencias en los resultados encontradas en los distintos pueden explicarse por las diferencias metodológicas existentes. Mientras que los estudios en los que el TMF



se realizó por vía endoscópica o sonda nasoyeyunal mostraron resultados a favor del TMF, aquellos en los que se administró en capsulas, obtuvieron resultados inferiores. La posología y el tiempo de duración del tratamiento ha sido distinto en los dos estudios que estudiaban esa vía de administración. El tipo de pacientes enrolados en los estudios también ha sido muy heterogéneo. El SII es el “cajón de sastre” que engloba múltiples trastornos digestivos, de distinto origen etiopatogenico, por lo que no se puede esperar que los resultados del tratamiento lo sean. Son necesarios más estudios para establecer la eficacia del TMF en el tratamiento del SII.

Papel de la microbiota en trastornos extraintestinales

Obesidad y síndrome metabólico

Introducción

La obesidad constituye, en la actualidad, un problema de salud pública a nivel mundial, ya que afecta a más de 100 millones de niños y a más de 600 millones de adultos. Al ritmo de crecimiento poblacional actual, se prevé que en 2025 la padezcan el 21% de mujeres y el 18% de varones⁷¹. La obesidad está relacionada con múltiples complicaciones, como la enfermedad cardiovascular, la diabetes tipo II, el desarrollo de cáncer y supone un gasto sanitario importante⁷². La obesidad es una enfermedad multifactorial, a la que contribuyen factores genéticos, comportamentales, socioeconómicos y ambientales. En la última década, se ha descubierto que la microbiota intestinal también tiene un papel en su desarrollo. Los avances en la secuenciación génica han permitido lograr un entendimiento cada vez mayor de la compleja interrelación entre la flora intestinal y la fisiopatología de la obesidad.

El síndrome metabólico, también llamado Síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina, es un conjunto de alteraciones metabólicas que se caracteriza por la presencia de resistencia a la insulina y dos de los siguientes factores de riesgo: hipertensión, obesidad central y dislipemia aterogénica (hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia a expensas de HDL). En su patogenia participan factores tanto genéticos y adquiridos, y subyace un estado proinflamatorio que induce la aparición de



los factores de riesgo. El aumento de su incidencia a nivel mundial camina de la mano con la obesidad. En la actualidad, este problema afecta a la 5ª parte de la población de los EE. UU. y a la cuarta parte de la población de Europa. Constituye un importante factor de riesgo cardiovascular⁷³. Se ha postulado que la microbiota puede constituir el eslabón de un el sistema inmunitario con los mecanismos de desarrollo del síndrome metabólico.

Los primeros estudios al respecto empezaron en la década del 2000. En los primeros estudios realizados en laboratorio, se pudo observar que los ratones normales presentaban un mayor índice de masa corporal comparados con ratones libres de gérmenes⁷⁴. Posteriormente, se demostraría que la composición de la flora intestinal difiere entre ratones genéticamente obesos (ob/ob), delgados (ob/+) y salvajes (+/+) sometidos a la misma dieta, observando una relativa menor concentración de Bacteroidetes y mayor concentración de Firmicutes en los ejemplares obesos⁷⁵. Otro grupo realizó transferencias de microbioma de humanos obesos y delgados a ratones libres de gérmenes, observando un aumento del índice de masa corporal en aquellos ratones que recibieron la microbioma de obeso⁷⁶.

Estos estudios mostraron que determinados tipos de microbiota dotan al aparato digestivo de su hospedador de la capacidad de obtener más energía de la misma dieta, por lo que engordan más con la misma entrada calórica. Se vio, además, que este rasgo es transmisible, no solo de un individuo a otro (de ratón a ratón), sino de una especie a otra (de humano a ratón), al hacer una transferencia de la microbiota.

Papel de la microbiota

Se han descubierto varias vías por las que la microbiota influye en el desarrollo de la obesidad y de la enfermedad metabólica.

1) Variación en las poblaciones de Bacteroidetes

Los filos predominantes en la microbiota humana son los Bacteroidetes y los Firmicutes. Varios estudios han relacionado la abundancia relativa de estos filos con la



obesidad, al observar que existe una relación inversamente proporcional entre la abundancia de Bacteroidetes y la obesidad⁷⁷. Así, se ha visto una menor población de Bacteroidetes en pacientes aquejados de obesidad en comparación con aquellos sujetos con IMC normal o bajo. Se ha visto que estas poblaciones aumentan en pacientes que se han sometido a una la dieta hipocalórica⁷⁸.

2) Exposición a antibióticos

Existe una evidencia creciente, tanto en estudios realizados en ratones como en humanos, que existe una asociación entre la exposición a los antibióticos y el desarrollo de obesidad. Se ha visto que la exposición a un ciclo corto de tratamiento antibiótico puede disminuir la diversidad de la microbiota, y este efecto perdura muchos meses después de la exposición⁷⁹ y se ha relacionado la obesidad infantil con la exposición a antibióticos⁸⁰.

3) Desbiosis intestinal en relación con la obesidad

Existen múltiples estudios que han analizado la composición de la microbiota en pacientes obesos, la asociación de la misma con el ratio Firmicutes/Bacteroidetes, y variaciones observadas a nivel de filos, familias e incluso géneros y especies⁸¹. No obstante, aunque la relación de causalidad entre la composición de la microbiota y la obesidad está ganando cada vez mas interés para los investigadores, la inmensa variedad de bacterias que forman parte de la microbiota, así como las complejas relaciones que se establecen entre éstas, hace difícil establecer una causalidad entre su alteración y los estados patológicos, y es también complicado determinar si la desbiosis observada en los pacientes es la causa o si es la consecuencia de un estado de enfermedad o de la intervención practicada⁸².

4) Metabolismo de ácidos biliares

Determinadas poblaciones bacterianas del intestino son responsables de la desconjugación de los ácidos biliares primarios procedentes del hígado para su conversión



den ácidos biliares secundarios. Además de su función digestiva, los ácidos biliares actúan como ligandos para la activación de los receptores TGR5 y FXR, que tienen un papel en la activación de la homeostasis de la glucosa y de lípidos, al disminuir la concentración de glucosa en sangre y activar a la horma tiroidea intracelular en tejidos termogénicos. Recientemente, se ha comprobado que los pacientes con DMII tienen una disminución relativa de especies productoras de ácidos grasos de cadena corta y un aumento relativo de especies no productoras⁸³. Los ligandos de estos receptores podrían constituir la diana de futuros tratamientos destinados a modular la homeostasis de hidratos de carbono y grasas⁸⁴.

5) Fermentación de polisacáridos estructurales

Las bacterias anaerobias del intestino distal son capaces de fermentar los polisacáridos estructurales no digeribles como la fibra, para obtener ácidos grasos de cadena corta, contribuyendo con unas 80-200 kcal/día al metabolismo del humano. La dieta baja en fibra administrada a pacientes obesos se ha asociado con una disminución en la producción de ácidos grasos de cadena corta, así como con alteraciones en las vías de señalización de producción de leptina, GLP-1 y péptido YY, con la consecuente alteración de la sensación de saciedad⁸¹. Además, se ha visto que una dieta moderadamente restrictiva y rica en fibra administrada a pacientes obesos aumenta la variabilidad de poblaciones bacterianas de su intestino, y la variación de algunas de las especies se ha relacionado con mayores pérdidas ponderales⁸⁵.

6) Endotoxemia metabólica

La obesidad y el síndrome metabólico se han relacionado con un proceso inflamatorio crónico mediado por el aumento de bacterias ricas en lipopolisacáridos (LPS) en el plasma, debido su dieta rica en grasas. Estos LPS son endotoxinas que median en un proceso inflamatorio que aumenta la resistencia a la insulina en estos pacientes⁸⁶.



7) Papel de la inmunidad innata

Los receptores Toll-like son una familia de receptores del sistema inmune innato. Se activación facilita la respuesta inmune a la acción de determinados antígenos, sobre todo bacterianos, mediante la liberación de citquinas inflamatorias. Estos receptores tienen una expresión aumentada en pacientes con síndrome metabólico y su activación excesiva está directamente relacionada con el aumento de la presión arterial y los niveles plasmáticos de glucosa. Se ha relacionado a la microbiota intestinal con la inducción con algunos de los receptores TLR (TLR2 y TLR4), cuya activación de ha asociado al desarrollo de esteatosis hepática y resistencia a la insulina⁸⁷.

Trasplante de materia fecal en el tratamiento de la obesidad y del síndrome metabólico

Como se ha visto, existe una compleja interrelación entre la composición de la microbiota y la obesidad, que se ven influenciados por otros factores, como la dieta y la ingesta de antibióticos. La alteración en microbiota influye en los procesos inflamatorios en los tejidos termogénicos y en el desarrollo de resistencia a la insulina, contribuyendo al sobrepeso y al síndrome metabólico. Así, la modulación de la microbiota, puede constituir una estrategia terapéutica de futuro para el tratamiento de la obesidad.

Papel del TMF en el metabolismo de la glucosa

El primer estudio piloto realizado a este respecto mostró en los receptores del trasplante un aumento significativo de la sensibilidad a la insulina⁸⁸.

Un ensayo clínico randomizado, controlado doble ciego, realizado en 2015, estudió el papel del TMF en 18 pacientes con síndrome metabólico. Los resultados mostraron tanto un aumento de la sensibilidad a la insulina como un aumento de la flora productora de butirato en el grupo del TMF⁸⁹.

Otro estudio, con una muestra de mayor tamaño, demostró además una leve disminución de las cifras de Hb glicosilada en los pacientes sometidos a TMF. Este último



estudio encontró, además, una asociación entre un menor diversidad de la microbiota antes del trasplante con unos mejores resultados post-TMF. Los efectos de esta mejoría fueron transitorios, ya que tanto la sensibilidad a la insulina, como la composición de la microbiota volvieron a su estado pre-trasplante a los 18 semanas del mismo⁹⁰. Esto sugiere que puede ser necesaria la realización de numerosos trasplantes para lograr un efecto a largo plazo.

Los mismos estudios encontraron, además, una respuesta variable en la modificación de las resistencia a la insulina en individuos con diabetes tipo II de larga data, en los que la respuesta al trasplante no fue significativa. Esto podría sugerir que la microbiota solo tiene un papel en la resistencia a la insulina en las fases tempranas de la enfermedad.

Papel del TMF en el control de peso

En base a los primeros estudios realizados en ratones, en los que se vio una ganancia o pérdida ponderal tras el TMF de uno u otro donante, se ha hipotetizado si este efecto es apllicable a los humanos. Aparte de algunos casos clínicos en los que se observó el aumento del IMC de los pacientes que habían recibido un TMF de donantes con mayor IMC (un caso de una paciente con anorexia nerviosa y el caso de una paciente tratada por ICD), ningún estudio ha demostrado influencia significativa del TF sobre el peso de los receptores^{88 y 90}. Así que, no existe, a fecha de hoy, evidencia de que la transferencia fecal pueda desencadenar una pérdida de peso significativa.

Enfermedad de Parkinson

Introducción

La Enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa que padecen entre 1-2 de cada 1000 personas en el mundo. Actualmente, afecta de 7 a 10 millones de personas, y se espera que duplique esa cifra en 2030 debido al envejecimiento de la población. Aunque su etiología continúa siendo desconocida, se considera que participan.



En su desarrollo factores tanto genéticos como ambientales. Desde el punto de vista fisiopatológico, se caracteriza por la acumulación neuronal de la proteína presináptica sinucleína- alfa, que causa una disminución de la transmisión dopaminérgica dentro de los ganglios basales. El examen anatómo-patológico muestra una degeneración de las neuronas dopaminérgicas y la acumulación de cuerpos de Lewy en la parte compacta de la sustancia negra y de otras partes del sistema nervioso central y periférico. El déficit en la transmisión dopaminérgica determina la característica tríada de sintomatología motora de esta enfermedad, que son la rigidez, la bradicinesia y el temblor. Aparte de los síntomas motores, son manifestaciones de la enfermedad las alteraciones psiquiátricas (deterioro cognitivo, depresión apatía), alteraciones del sueño, alteraciones sensitivas y alteraciones gastrointestinales, que afectan al 80% de los pacientes y son responsable de una gran parte del empeoramiento de la calidad de vida de estos pacientes, y se debe, probablemente, a la acumulación de los cuerpos de Lewy.

En la actualidad, no existe un tratamiento curativo para la EP. La levodopa, principal fármaco antiparkinsoniano, es un tratamiento sintomático, que no detiene la neurodegeneración progresiva y no tiene efecto sobre los síntomas no motores.

Papel de la microbiota. Eje cerebro-intestino-microbiota

En los últimos años, se ha descubierto que existe una estrecha relación entre el cerebro y el aparato gastrointestinal, el llamado eje cerebro-intestino. Ciertas alteraciones en este eje se han relacionado con el desarrollo de diversas enfermedades, desde intestino irritable⁹¹, hasta trastornos psiquiátricos y demencia. Así, se ha podido explicar la relación entre el estrés con alteraciones gastrointestinales o la alteración paralela de función cerebral y gastrointestinal en algunas enfermedades neurológicas⁹².

El eje cerebro-intestino pone en comunicación el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso entérico, funciona de forma bidireccional, y está modulado por factores neurohormonales y factores inflamatorios. Así, se ha visto en algunos estudios que el sistema nervioso central ejerce un papel el control de la inflamación intestinal, a través de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, ya que a través de determinadas vías aferentes es capaz de detectar el



estado de inflamación de los tejidos periféricos y suprimir la producción de citoquinas, lo que mejora la integridad de la barrera intestinal y detiene la inflamación⁹³.

Otros estudios han determinado el papel mediador de los nervios sensitivos estimulados por la capsaicina sobre el sistema endocanabinoide del intestino, influyendo en el curso de la pancreatitis aguda, el desarrollo de las úlceras inducidas por el estrés o la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal⁹⁴.

El sistema nervioso entérico regula de forma autónoma múltiples funciones del tracto gastrointestinal, tanto de forma independiente, a través de los plexos mientérico y submucoso, como mediante la interacción con el SNC a través de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. Las neuronas entéricas y las células gliales forman una gran red de comunicación que se encuentra en estrecha relación con la microbiota intestinal, y por ello, el sistema nervioso entérico puede verse afectado con facilidad por los cambios en la microbioma, y participar, así, en la patogenia de enfermedades gastrointestinales y neurodegenerativas. Por tanto, el sistema nervioso entérico no solo puede ser la puerta de entrada para determinados patógenos, sino también servir de diana para determinados tratamientos basadas gérmenes procedentes de la microbiota⁹⁵. Así mismo, se está comprobando que la microbiota puede influir de manera significativa en el feedback existente entre el cerebro y el intestino, teniendo impacto sobre los procesos digestivos, la respuesta inmune e, incluso, las funciones cognitivas.

El eje microbiota-cerebro-intestino ha atraído la atención como responsable de la patogénesis de la Enfermedad de Parkinson, en la que los síntomas digestivos, tales como el estreñimiento, preceden en muchos años al desarrollo de los síntomas motores. En los enfermos de Parkinson se observa tanto una alteración de la motilidad intestinal como una alteración en la composición de la microbiota. No obstante, queda por demostrar cual es el fenómeno primario y cual es el papel de la microbiota en el desarrollo de la enfermedad⁹⁴.

El diálogo que tiene lugar entre el intestino y el cerebro está mediado por múltiples mecanismos, tales como el circuito neuronal, el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, numerosos neurotransmisores y neuromoduladores generados por la flora intestinal, así como la barrera existente en la mucosa intestinal y la barrera



hematoencefálica. Las bacterias intestinales producen múltiples moléculas neuroactivas, como ácidos grasos de cadena corta, catecolaminas, serotonina y glutamato, y algunas de ellas son capaces de alcanzar el SNC, superando la barrera hematoencefálica. Ahora bien, queda por determinar cuales de ellas son capaces de lograr ese efecto⁹⁶.

Por otro lado, las bacterias intestinales también son capaces de producir neurotoxinas (por ejemplo, las producidas por el *Clostridium perfringens* o *Clostridium botulinum*), que pueden alcanzar el SNC viajando a través de vías aferentes y causando daño neural. A su vez, el SNC es capaz de controlar la microbiota entérica a través de neurotransmisores adrenales, modulando así la motilidad intestinal y la respuesta neuroinmune⁹⁷.

Las manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad de Parkinson incluyen la hipersalivación, retraso en el vaciado gástrico, náuseas, estreñimiento y alteración del tránsito intestinal. Además, se ha visto una mayor prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en estos pacientes. El estreñimiento es la principal alteración gastrointestinal de los enfermos de Parkinson, y precede en muchos años a otras manifestaciones de la enfermedad. Las alteraciones de la función intestinal podrían ser el resultado de la alteración de las vías de neurotransmisión central y periférica secundaria al depósito de alfa-sinucleína en el sistema nervioso entérico. Así, varios estudios preclínicos en ratones han visto que se produce un retraso en el desarrollo de los síntomas de la enfermedad al realizar una vagotomía en los ratones, ya que esto previene la diseminación de los cuerpos de Lewy al SNC^{98 y 99}.

Otra alteración que se ha observado en los pacientes con EP, es el aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal, que puede facilitar la translocación de microorganismos y productos de las bacterias a la circulación sanguínea y predisponer a reacciones de tipo inflamatorio y al desarrollo de estrés oxidativo, dando lugar a la producción de alfa-sinucleína, así como el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y daño en el SNC¹⁰⁰.

Determinados estudios que han analizado la flora microbiana de los pacientes con EP, han confirmado que existe una alteración en la misma, y que además hay una relación entre dichas alteraciones y el fenotipo de la enfermedad. Así, en pacientes con



un mayor aumento de poblaciones de Enterobacteriaceae se observa un mayor grado de alteración de la marcha e inestabilidad ¹⁰¹.

La disminución de poblaciones de Prevotellaceae se ha relacionado con un aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal y con una disminución de la producción de grhulina por el intestino. La grhulina ha demostrado influir en la actividad dopaminérgica en el núcleo estriado, y la respuesta postprandial a la grhulina se ha demostrado en pacientes con EP ¹⁰².

Los receptores de tipo Toll-like son una familia de proteínas que forman parte del sistema inmune innato. Se trata de receptores transmembranosos que se encuentran en múltiples localizaciones, formando parte del sistema inmune, tejido epitelial, neuronas y células gliales del sistema nervioso periférico y central. La presencia de estos receptores inmunes en el sistema nervioso pone de manifiesto la capacidad del sistema nervioso de mediar estímulos de tipo inmune. Se ha estudiado el papel de los receptores Toll-like en la neurodegeneración, ya que se ha puesto de manifiesto su sobreexpresión en las distintas localizaciones en procesos infecciosos e inflamatorios. Se está estudiando el papel de determinados tipos de receptores Toll-like (principalmente TLR2 y TLR4) en la etiopatogenia de la EP. Se trata de receptores expresados por numerosas células del sistema nervioso, estos receptores pueden ser activados por la alfa-sinucleína y su activación desencadena una respuesta inflamatoria que puede desencadenar el daño neuronal. Por otro lado, podrían tener un doble papel, ya que pueden contribuir a la eliminación de la alfa sinucleína, teniendo, además, un papel neuroprotector ¹⁰³.

Por tanto, existe una evidencia creciente que sugiere la existencia de un diálogo mediado por receptores Toll-like entre el SN y el intestino, que desencadena respuestas neurales e inmunes, de tipo inflamatorio y regulador, que influyen en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

Conclusiones

Existe una sólida evidencia científica que relaciona el tracto gastrointestinal con el desarrollo de la EP. Se ha visto que existe una relación entre la inflamación intestinal,



el aumento de la permeabilidad de la mucosa y la EP y los receptores Toll-like actúan de intermediarios en este circuito. Por tanto, una posible diana terapéutica para tratar los síntomas no motores de la enfermedad y una forma de prevenir el avance de la enfermedad serían los fármacos moduladores de los TLR. Un mejor conocimiento de la interacción entre los TLR y el eje cerebro-intestino-microbiota podría proporcionar un mejor conocimiento sobre el desarrollo de la EP y el diseño de estrategias terapéuticas para tratar esta incurable, a fecha de hoy, enfermedad.

Otros trastornos neuropsiquiátricos

Se ha encontrado una relación entre la microbiota y otros trastornos neuropsiquiátricos. Así, se ha visto la mejoría de la sintomatología neurológica de pacientes con esclerosis múltiple, que fueron tratados con TMF para paliar el estreñimiento que padecían¹⁰⁴.

Otro trastorno en el que la microbiota parece desempeñar un papel destacado, es el autismo. Esta relación se ha descrito desde la década de los 70 cuando se ha establecido una relación entre esta enfermedad y alteraciones en el hábito intestinal y la consistencia de las heces¹⁰⁵. Más tarde, se observó una alteración de la microbiota en niños con autismo en comparación con niños sanos, con un aumento de determinadas especies de Clostridium. Por último, hay descritos casos de remisión de los síntomas de autismo tras el TMF⁶⁸.

Erradicación de gérmenes multirresistentes en pacientes críticos

En la literatura existen varias publicaciones de casos clínicos de tratamiento exitoso con TM de colonizaciones por gérmenes multirresistentes. Aunque a fecha de hoy no hay ensayos clínicos randomizados que hayan estudiado esta indicación, los casos publicados sugieren que pudiera constituir una terapia de futuro para estos enfermos.

El primero de ellos es un varón de 66 años, institucionalizado por tetraplejia, con un ingreso prolongado en la UCI por una sobreinfección de una úlcera sacra, con



colonización de varios gérmenes multirresistentes, entre ellos *Pseudomona aeruginosa* resistente a carbapenemes (tracto respiratorio), *Acinetobacter* multirresistente (herida y tracto respiratorio), *Klebsiella* resistente a carbapenemes (úlceras sacra) y *Enterococo faecalis* resistente a vancomicina (úlceras sacra) y MARSAs (tracto respiratorio, orina y líquido ascítico) que recibió TMF para tratamiento de una ICD resistente a vancomicina. Tras el tratamiento, y a lo largo de 2 años, el paciente presentó una notable reducción en las colonias multirresistentes aisladas y un menor número de episodios de infección clínica por estos gérmenes¹⁰⁶.

El segundo caso es una paciente femenina de 14 años, inmunosuprimida a causa de una linfocitosis linfocítica tratada con esteroides y quimioterapia, que presentaba una colonización persistente del tracto digestivo por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemes. Tras recibir el TMF los cultivos de heces fueron negativos para este germen en 3 ocasiones en los 8 meses siguientes y no presentó nuevas infecciones por gérmenes resistentes a carbapenemes¹⁰⁷.

El tercer caso es un varón de 60 años con enfermedad renal terminal con pielonefritis recurrente por *Escherichia Coli* productor de betalactamasas de espectro extendido, y portador crónico del germen en las heces, que presentó desaparición de la colonización a las 12 semanas tras el trasplante fecal, sin recurrencias posteriores¹⁰⁸.

La presunción de que el TMF puede ser efectivo en el tratamiento de estos tipos de caso, aunque basada en casos anecdóticos, se sostiene en la amplia evidencia por la que el TMF es efectivo en el tratamiento de la ICD: la disbiosis que presenta el paciente facilita la proliferación de gérmenes patógenos, al permitir que ocupen su nicho ecológico. La modificación del tipo y diversidad de la microbiota que acompaña al TMF, ayuda a eliminar los gérmenes patógenos. El hecho de que los gérmenes multirresistentes no solo disminuyen tras el TMF en las muestras fecales, sino en muestras cutáneas o respiratorias, podrían explicarse con que el colon sirve de reservorio para estos gérmenes multirresistentes, y al desaparecer de éste, desaparecen también de las demás localizaciones.



Discusión. Microbiota: la nueva panacea universal o el elixir de la eterna juventud.

En la última década, en relación con el gran impacto que tuvo el descubrimiento de la efectividad del TMF en el tratamiento de la ICD, el estudio de la microbiota ha aumentado de forma exponencial. Así, en los últimos años, alteraciones en la microbiota intestinal se han relacionado con algunas enfermedades digestivas, como la enfermedad inflamatoria intestinal., abriendo una potencial vía para su tratamiento. Además, se está vislumbrando un nexo de unión entre la desbiosis y procesos nosológicos totalmente ajenos al aparato digestivo, tales como trastornos neurológicos, autoinmunes o incluso algunos cánceres. Visto a través de un prisma optimista, se ha encontrado el filón de oro en la manipulación de la microbiota, la esperanza para el tratamiento de enfermedades tan severas como incurables. Sin embargo, la relación encontrada entre esas enfermedades y la flora intestinal es por ahora muy débil y forma parte de un complejo entramado de procesos metabólicos, inmunológicos y neurales. Pasarán muchos años hasta que se desenrede este ovillo del que ahora solo se han aislado algunas hebras, y establezca el papel real que tiene la microbiota en cada uno de estos procesos, y solo entonces podremos saber hasta que punto se puede modificar o frenar la evolución de estas enfermedades mediante el abordaje de la flora intestinal de los enfermos. Además, una vez entendido el papel de la microbiota, así como el lugar que ocupa cada una de las especies bacterianas, virales y hongos implicadas en su fisiopatogenia, quedará encontrar el tratamiento adecuado para cada uno de ellos. Entonces, el trasplante de materia fecal, tal y como está concebido actualmente, será como matar moscas a cañonazos. Serán necesarios tratamientos individualizados, de espectro estrecho, cuya diana serán especies específicas y no el recambio completo de la flora intestinal del paciente.

Recientemente, se ha publicado en la revista Nature Medicine un artículo cuyos autores han investigado el papel que puede tener la microbiota en el envejecimiento. Han comparado las especies bacterianas presentes en modelos de ratón y niños afectados de distintos síndromes progeroides y controles centenarios sanos, encontrando diferencias significativas en la composición de la microbiota. Además, se realizó TMF de donantes



sanos a modelos de ratones, observando una mayor supervivencia en los ejemplares del grupo del TMF¹⁰⁹.

Este estudio sugiere que la desbiosis y las alteraciones metabólicas que ésta produce son en parte responsables del envejecimiento. El potencial de este hallazgo es astronómico, ya que estamos ante una posible forma de luchar contra la vejez, como un elixir de la juventud o la piedra filosofal. Sin embargo, como en todo lo descubierto a fecha de hoy sobre la microbiota, este hallazgo está rodeado de múltiples factores de confusión que dificultan obtener una visión clara sobre asociación real. Harán falta muchos años de investigación para obtener resultados significativos.

La investigación sobre la microbiota está en pleno auge, ya que la evidencia disponible hasta ahora, vislumbra infinitas aplicaciones terapéuticas de su manipulación y abre potenciales vías de estudio. Por este motivo, está en boca de toda la comunidad científica.

Bibliografía

1. Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiote in human health and disease. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 107-114 PMID: 24388028 DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.10.011.
2. Sender R., Fuchs S., Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*. 2016;164:337-340. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.013.
3. Zoentendal EG, Vaughan EE, de vos WM. A microbial world with us. *Mol Microbiol* 2006; 59: 1639-1650 (PMID: 16553872. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05056.x)
4. Caputi, V., & Giron, M. C. (2018). Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1689. <https://doi.org/10.3390/ijms19061689>



5. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-15. ♦ Este es el primer ensayo clínico en demostrar la eficacia del trasplante fecal en el tratamiento del *Cl. Difficile*.
6. Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, Stabton C, Cotter PD. Composition of the early intestinal microbiota: knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps. *Gut microbes*, 2012; 3(3): 203-20.
7. Rastrelli M, Knauf C, Cani PD. Gut microbes and health: a focus on the mechanisms linking microbes, obesity and related disorders. *Obes Silver Spring Med*. 2018; 26(5):792-800
8. Swidinzki A, Weber J, Loening-Bauke V, et al. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43:3380.
9. Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Cultivable bacterial diversity from the human colon. *Lett App Microbiol* 2007; 44: 343-50.
10. Kernbauer E, Ding Y, Cadwell K. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature* 2014; 516: 94-8.
11. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559-63.
12. Collado MC, Rautava S, Isolauri E, Salminen S. Gut microbiota: a source of novel tools to reduce the risk of human disease. *Pediatr Res* 2015; 77: 182-8.
13. Levy M., Kolodziejczyk A.A., Thaiss C.A., Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2017;17:219-232. doi: 10.1038/nri.2017.7
14. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014 Jan



23;505(7484):559-63. doi: 10.1038/nature12820. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24336217; PMCID: PMC3957428.

15. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of Clostridium Difficile infections. Am J Gastroenterol 2013; 108: 478-98.

16. Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, Wang S, Cao XC, Yan F, Wang BM. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. World J Gastroenterol. 2015 Jan 7;21(1):102-11. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.102. PMID: 25574083; PMCID: PMC4284325.

17. Borody, Thomas J*; Warren, Eloise F*; Leis, Sharyn M†; Surace, Rosa*; Ashman, Ori*; Siarakas, Steven‡ Bacteriotherapy Using Fecal Flora: Toying With Human Motions, Journal of Clinical Gastroenterology: July 2004 - Volume 38 - Issue 6 - p 475-483

18. Zhang, Faming MD, PhD1; Luo, Wensheng MSc2; Shi, Yan CMD1; Fan, Zhining MD1; Ji, Guozhong MD1 Should We Standardize the 1,700-Year- Old Fecal Microbiota Transplantation?, American Journal of Gastroenterology: November 2012 - Volume 107 - Issue 11 - p 1755 doi: 10.1097/01.mcg.0000128988.13808.dc

19. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery. 1958 Nov;44(5):854-9. PMID: 13592638.

20. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut. 2017;66(4):569- 580. doi:10.1136/gutjnl-2016-313017

21. U.S. Food and Drug Administration. Enforcement policy regarding investigational New Drug Requirements for use of Fecal Microbiota for transplantation to treat Clostridium Difficile Infection not responsive to standard therapies.



22. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, et al. Absence of an Effect of Liposuction on Insulin Action and Risk Factors for Coronary Heart Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350:2549-57.

23. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, Aroniadis O, Barto A, Borody T, Giovanelli A, Gordon S, Gluck M, Hohmann EL, Kao D, Kao JY, McQuillen DP, Mellow M, Rank KM, Rao K, Ray A, Schwartz MA, Singh N, Stollman N, Suskind DL, Vindigni SM, Youngster I, Brandt

L. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol*. 2014 Jul;109(7):1065-71. doi: 10.1038/ajg.2014.133. Epub 2014 Jun 3. PMID: 24890442; PMCID: PMC5537742.

24. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, Hu HM, Hsu PI, Wang JY, Wu DC. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*. 2019 Mar;118 Suppl 1:S23-S31. doi: 10.1016/j.jfma.2018.08.011. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30181015.

25. Vindigni SM, Surawicz CM. Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):171-185. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.012. PMID: 28164849.

26. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, Scanzi J, Chast F, Batista R, Joly F, Joly AC, Collignon A, Guery B, Beaugerie L; French Group of Faecal microbiota Transplantation (FGFT). Faecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection: Recommendations from the French Group of Faecal microbiota

Transplantation. *Dig Liver Dis*. 2016 Mar;48(3):242-7. doi: 10.1016/j.dld.2015.08.017. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26433619.

27. Choi HH, Cho YS. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clin Endosc*. 2016 May;49(3):257-65. doi: 10.5946/ce.2015.117. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26956193; PMCID: PMC4895930.



28. Costello SP, Conlon MA, Vuaran MS, Roberts-Thomson IC, Andrews JM. Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection using long-term frozen stool is effective: Clinical efficacy and bacterial viability data. *Aliment Pharmacol.* 2015;42:1011-8.
29. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013 Apr;108(4):500-8. doi: 10.1038/ajg.2013.59. Epub 2013 Mar 19. PMID: 23511459.
30. Openbiome. FMT capsule DE Clinical Primer. Fiche técnica. Recuperado el 8 de diciembre de 2020 de <https://static1.squarespace.com/static/50e0c29ae4b0a05702af7e6a/t/5c8682fd08522903c3b23339/1552319238033/FMT+Capsule+DE+Clinical+Primer.pdf>
31. Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG et al. Effect of oral capsule vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA.* 217; 318(20): 1985-93.
32. Cheminet G, Kapel N, Bleibtreu A, Sadou-Yaye H, Bellanger A, Duval X et al. Faecal microbiota transplantation with frozen capsules for relapsing *Clostridium difficile* infections: the first experience from 15 consecutive patients in France. *J Hosp Infect.* 2018. Citado por Aron- Wisnewsky J (ver referencia ...)
33. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, Turbett S, Chung RT, Chen YB, Hohmann EL. Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):2043-2050. doi: 10.1056/NEJMoa1910437. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31665575.
34. van Beurden YH, de Groot PF, van Nood E, Nieuwdorp M, Keller JJ, Goorhuis A. Complications, effectiveness, and long term follow-up of fecal microbiota transfer by nasoduodenal tube for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *United European Gastroenterol J.* 2017 Oct;5(6):868-879. doi: 10.1177/2050640616678099. Epub 2016 Nov 2. PMID: 29026601; PMCID: PMC5625865



35. Quera R., Espinoza R., Estay C., Rivera D. Bacteremia as an adverse event of fecal microbiota transplantation in a patient with Crohn's disease and recurrent *Clostridium difficile* infection. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014; 8(3): 252-53.

ISSN 1873-9946, <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.10.002>.

36. Parasmithy S, parasmithy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, Castano-Rodriguez N. Faecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2017, 11: 1180-1199 Brandt LJ, Lawrence J MD, Aroniadis, Olga C, Mellow M, Mark MD, Kanatzar, Amy BA2; Kelly, Colleen MD3; Park, Tina MD3; Stollman, Neil MD, FACG4, 5; Rohlke, Faith BA6;

Surawicz, Christina MD, MACG7 Long-Term Follow-Up of Colonoscopic Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection, *American Journal of Gastroenterology*: July 2012 - Volume 107 - Issue 7 - p 1079-1087 doi: 10.1038/ajg.2012.60

37. Haifer C, Leong RW, Paramsothy S. The role of faecal microbiota transplantation in the treatment of inflammatory bowel disease [published online ahead of print, 2020 Oct 6]. *Curr Opin Pharmacol*. 2020;55:8-16. doi:10.1016/j.coph.2020.08.009

38. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, Yin H, Xiao Q, Tang Y, Qu X, Kuang L, Fang X, Mishra N, Lu J, Shan H, Jiang G, Huang X. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;5(5):434-435. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32199469; PMCID: PMC7158584.

39. Smith MB, Kelly C, Alm EJ. Policy: how to regulate faecal transplants. *Nature* 2014; 506:290-1.

40. Moayyedi P, Marshall JK, Yuan Y, Hunt R. Canadian Association of Gastroenterology position statement: fecal microbiota transplant therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(2):66-68. doi:10.1155/2014/346590



41. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
42. Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology*. 1978 Nov;75(5):778-82. PMID: 700321.
43. Bouza E. Consequences of *Clostridium difficile* infection: understanding the healthcare burden. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 6:5-12
44. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2015;372:1539-48.
45. Lin Z, Iqbal Z, Ortiz JF, Khan SA, Jahan N. Fecal Microbiota Transplantation in Recurrent *Clostridium Difficile* Infection: Is it Superior to Other Conventional Methods?. *Cureus*. 2020;12(8):e9653. Published 2020 Aug 11. doi:10.7759/cureus.9653
46. Czepiel, J., Drózdź, M., Pituch, H. et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 38, 1211-1221 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03539-6>
47. Brown JR, Flemer B, Joyce SA, et al. Changes in microbiota composition, bile and fatty acid metabolism, in successful faecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile* infection. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):131. Published 2018 Aug 28. doi:10.1186/s12876-018-0860-5
48. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66:e1-e48. doi:10.1093/cid/cix1085
49. Choi HH and Cho YS. Fecal microbiota transplantation: current applications, effectiveness and future perspectives. *Clin Endosc* 2016; 49:257-265.



50. López-Sanromán A, Rodríguez de Santiago E, Cobo Reinoso J, del Campo Moreno R, Foruny Olcina JR, García Fernández S, et al. Resultados de la implementación de un programa multidisciplinar de trasplante de microbiota fecal por colonoscopia para el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridium difficile*. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40:605-14.
51. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:354-360.
52. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N, Iqbal TH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Sep;46(5):479-493. doi: 10.1111/apt.14201. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28707337
53. Browne AS, Kelly CR. Fecal Transplant in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Dec;46(4):825-837. doi: 10.1016/j.gtc.2017.08.005. Epub 2017 Oct 3. PMID: 29173524
54. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1489-99. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.009. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24560869; PMCID: PMC4034132.
55. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012; 13:R79. [PubMed: 23013615]
56. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/beta-catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe*. 2013; 14:195-206. [PubMed: 23954158]



57. Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989;1:164
58. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149:102-109.
59. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JH, Duflou A, Löwenberg M, van den Brink GR, Mathus-Vliegen EM, de Vos WM, Zoetendal EG, D'Haens GR, Ponsioen CY. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015 Jul;149(1):110-118.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.045. Epub 2015 Mar 30. PMID: 25836986
60. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Paramsothy R, Xuan W, Lin E, Mitchell HM, Borody TJ. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1218-1228. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4. Epub 2017 Feb 15. PMID: 28214091
61. Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD, Blatchford P, Katsikeros R, Makanyanga J, Campaniello MA, Mavrangelos C, Rosewarne CP, Bickley C, Peters C, Schoeman MN, Conlon MA, Roberts-Thomson IC, Andrews JM. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on
8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jan 15;321(2):156-164. doi: 10.1001/jama.2018.20046. PMID: 30644982; PMCID: PMC6439766
62. Sood A, Mahajan R, Singh A, Midha V, Mehta V, Narang V, Singh T, Singh Pannu A. Role of Faecal Microbiota Transplantation for Maintenance of Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Pilot Study. *J Crohns Colitis*. 2019 Sep 27;13(10):1311-1317. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz060. PMID: 30873549.



63. Li Q, Ding X, Liu K, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis: The Optimum Timing and Gut Microbiota as Predictors for Long- Term Clinical Outcomes. Clin Transl Gastroenterol. 2020;11(8):e00224. doi:10.14309/ctg.0000000000000224
64. Kao D, Hotte N, Gillevet P, Madsen K. Fecal microbiota transplantation inducing remission in Crohn's colitis and the associated changes in fecal microbial profile. J Clin Gastroenterol 2014;48:625-658.
65. Cui B, Feng Q, Wang H, et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results. J Gastroenterol Hepatol 2015;30:51-58.
66. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP 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
67. Holvoet T, Joossens M, Jerina B et al. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome with predominant abdominal bloating: results from a double blind, placebo-controlled clinical trial. Gastroenterology. 2018; 154: S-130
68. Aroniadis OC, Brandt LJ, Oneto C, Feuerstadt P, Sherman A, Wolkoff AW, Kassam Z, Sadosky RG, Elliott RJ, Budree S, Kim M, Keller MJ. Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 Sep;4(9):675-685. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30198-0. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31326345.
69. Holster S, Brummer RJ, Repsilber D and König J. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome and a randomized placebo- controlled trial. Gastroenterology. 2017; 152: S101-S102
70. Halkjaer SI, Christensen AH, Lo BZS et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. Gut. 2018; 67: 2107-2115



71. Collaborators GBDO, A. Afshin, M.H. Forouzanfar, M.B. Reitsma, P. Sur, K. Estep, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years *N Engl J Med* 2017; 377: 13-27
72. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, E.R. Mardis and GordonJI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444:1027-1031
73. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215-225. doi:10.1177/1753944717711379
74. Haslam WD, W.P. James. Obesity. *Lancet*, 2005; 366: 1197-1209
75. Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11:639-47.
76. Ley RE, Backhed F., Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD and Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:11070-11075.
77. Armougom F, Henry M, Vialettes B , Raccach D and Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PLoS One* 2009; 4: e7125
78. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S and Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-1023
79. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007; 1: 56-66



80. Scott FI, Horton DB, Mamtani R, Haynes K, Goldberg DS, Lee DY, et al. Administration of antibiotics to children before age 2 years increases risk for childhood obesity. *Gastroenterology* 2016; 151: 120-129 e125
81. Tseng CH, Wu CY. The gut microbiome in obesity. *Journal of the Formosan Medical Association* 2019; 118 (Sup1):S3-S9. ISSN 0929-6646. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.07.009>.
82. Olesen SW and Alm EJ. Dysbiosis is not an answer. *Nat Microbiol* 2016;1:16228
83. Udayappan, S.D., Hartstra, A.V., Dallinga-Thie, G.M. and Nieuwdorp, M. (2014), Microbiota in metabolism. *Clin Exp Immunol*, 177: 24- 29. <https://doi.org/10.1111/cei.12293>
84. Fiorucci S, Mencarelli A, Palladino G and Cipriani S. Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders. *Trends in Pharmacological Sciences* 2009, 30(11):570- 580. ISSN 0165-6147, <https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.08.001>.
85. Cotillard, A., Kennedy, S., Kong, L. et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 500, 585-588 (2013). <https://doi.org/10.1038/nature12480>
86. Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, D Cani PD, Fauvel J, Alessi MC, Chamontin B and Ferrières J, Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men, *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 87(5):1219-1223, <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.5.1219>
87. Portela-Cidade JP, Borges-Canha M, Leite-Moreira AF, Pimentel-Nunes P. Systematic Review of the Relation Between Intestinal Microbiota and Toll-Like Receptors in the Metabolic Syndrome: What Do We Know So Far? *GE Port J Gastroenterol*. 2015 Aug 14;22(6):240-258. doi: 10.1016/j.jpge.2015.06.001. PMID: 28868416; PMCID: PMC5580162



88. de Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: history, present and future. *Gut Microbes*. 2017;8(3):253-67.
89. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Stroes ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012Oct;143(4):913-6.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031. Epub 2012 Jun
20. Erratum in: *Gastroenterology*. 2013 Jan;144(1):250. PMID: 22728514
90. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, Smits LP, Hartstra AV, Udayappan SD, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. *Cell Metab*. 2017;26(4):611-619.e6
91. Moloney R.D., O'Mahony S.M., Dinan T.G., Cryan J.F. Stress-induced visceral pain: Toward animal models of irritable-bowel syndrome and associated comorbidities. *Front. Psychiatry*. 2015;6:15. doi: 10.3389/fpsy.2015.00015.
92. Felice V.D., Quigley E.M., Sullivan A.M., O'Keeffe G.W., O'Mahony S.M. Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non-motor symptoms. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2016;27:1-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.03.012
93. Costantini T.W., Baird A. Lost your nerve? Modulating the parasympathetic nervous system to treat inflammatory bowel disease. *J. Physiol*. 2016;594:4097-4098. doi: 10.1113/JP272372.
94. Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1689. Published 2018 Jun 6. doi:10.3390/ijms19061689



95. Endres K., Schafer K.H. Influence of commensal microbiota on the enteric nervous system and its role in neurodegenerative diseases. *J. Innate Immun.* 2018;1-9. doi: 10.1159/000488629
96. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012;13:701- 712. doi: 10.1038/nrn3346
97. Collins S.M., Surette M., Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012;10:735-742. doi: 10.1038/nrmicro2876
98. Svensson E., Horvath-Puho E., Thomsen R.W., Djurhuus J.C., Pedersen L., Borghammer P., Sorensen H.T. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2015;78:522-529. doi: 10.1002/ana.24448.
99. Pan-Montojo F., Schwarz M., Winkler C., Arnhold M., O'Sullivan G.A., Pal A., Said J., Marsico G., Verbavatz J.M., Rodrigo-Angulo M., et al. Environmental toxins trigger pd-like progression via increased alpha- synuclein release from enteric neurons in mice. *Sci. Rep.* 2012;2:898. doi: 10.1038/srep00898.
100. Forsyth C.B., Shannon K.M., Kordower J.H., Voigt R.M., Shaikh M., Jaglin J.A., Estes J.D., Dodiya H.B., Keshavarzian A. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS ONE.* 2011;6:e28032. doi: 10.1371/journal.pone.0028032.
101. Scheperjans F., Aho V., Pereira P.A., Koskinen K., Paulin L., Pekkonen E., Haapaniemi E., Kaakkola S., Eerola-Rautio J., Pohja M., et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov. Disord.* 2015;30:350-358. doi: 10.1002/mds.26069.
102. Unger M.M., Moller J.C., Mankel K., Eggert K.M., Bohne K., Bodden M., Stiasny-Kolster K., Kann P.H., Mayer G., Tebbe J.J., et al. Postprandial ghrelin response is reduced in patients with Parkinson's disease and



idiopathic rem sleep behaviour disorder: A peripheral biomarker for early Parkinson's disease? *J. Neurol.* 2011;258:982-990. doi: 10.1007/s00415-010-5864-1

103. Drouin-Ouellet J., Cicchetti F. Inflammation and neurodegeneration: The story 'retolled' *Trends Pharmacol. Sci.* 2012;33:542-551. doi: 10.1016/j.tips.2012.07.002

104. Borody, Thomas MD, PhD, FACG; Leis, Sharyn BN; Campbell, Jordana BSc; Torres, Margaux BSc; Nowak, Anna BMedSc Fecal Microbiota Transplantation (FMT) in Multiple Sclerosis (MS), *American Journal of Gastroenterology*: October 2011 - Volume 106 - Issue - p S352

105. Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, Wang S, Cao XC, Yan F, Wang BM. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 7;21(1):102-11. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.102. PMID: 25574083; PMCID: PMC4284325.

106. Crum-Cianofone NF, Sullivan E and Ballon-Landa G. Fecal microbiota transplantation and successful resolution of multidrug-resistant-organism colonization. *J Clin Microbiol* 53:1986-1989. doi:10.1128/JNC.00820-15

107. Freedman A, Eppes S. 2014. Use of stool transplantation to clear fecal colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: proof of concept, abstr 1805. *Abstr Soc healthcare Epidemiol AM (SHEA) IDWeek 2014*, 11 october 2104, Philadelphia, PA

108. (Singh R, van Nood E, Nieuwdorp M, van Dam B, ten berge IJ, Geerlings SE, Beleman Fj. 2014. Donor feces infusion for eradication of extended spectrum betalactamase producing E. Coli in a patient with end stage renal disease. *Clin Microbiol Infect* 20:0977-0978. <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12683>

109. Bárcena C, Valdés-Mas R, Mayoral P, et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice. *Nat med* 209; 25:1234-42.