



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA

Trasplante de microbiota fecal



Ana García-García-de-Paredes¹, Enrique Rodríguez-de-Santiago¹,
Lara Aguilera-Castro¹, Carlos Ferre-Aracil¹ y Antonio López-Sanromán*

Sección de Gastroenterología, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 21 de julio de 2014; aceptado el 30 de julio de 2014

Disponible en Internet el 18 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Trasplante de microbiota fecal;
Clostridium difficile;
Enfermedad inflamatoria intestinal

KEYWORDS

Fecal microbiota transplantation;
Clostridium difficile;
Inflammatory bowel disease

Resumen No podemos seguir viendo a las bacterias como un simple enemigo. Hoy en día disponemos de suficiente evidencia como para comprender que la microbiota es un elemento clave en la homeostasis humana. A pesar del escepticismo inicial, el trasplante de microbiota fecal (TMF) es hoy una alternativa terapéutica real para pacientes con enfermedad recurrente por *Clostridium difficile*. Además, se han obtenido resultados prometedores en la colitis ulcerosa y en otros trastornos. Aún son incompletos nuestros conocimientos, y no hay un seguimiento adecuado a largo plazo. Por lo tanto, los datos disponibles deben ser interpretados con cautela. En este documento aportamos una revisión detallada de la literatura sobre la microbiota intestinal y el TMF.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Fecal microbiota transplantation

Abstract Bacteria can no longer be seen as an enemy. Nowadays, there is enough evidence to place the microbiota as a key element in human homeostasis. Despite initial skepticism, fecal microbiota transplantation (FMT) is a real therapeutic alternative for patients with recurrent *Clostridium difficile* infection. Moreover, this procedure has shown promising results in ulcerative colitis and other non-gastrointestinal disorders. There is still a lack of knowledge and clinical trials with long-term follow-up. Therefore, the available data should be interpreted with caution. In this document we provide a detailed review of the literature on the intestinal microbiota and FMT.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alsanroman@salud.madrid.org (A. López-Sanromán).

¹ Los cuatro primeros autores han contribuido de manera similar.

Introducción

El conocimiento sobre el cuerpo humano fue primero y antes que todo morfológico. Hubo siempre fogonazos de creación intelectual, como la descripción de la circulación por Harvey y Servet. Pero solamente en los últimos 2 siglos, en la llamada *época de los descubrimientos*, se empieza el médico científico a interrogar no solo acerca de cómo son las cosas, sino también acerca de cómo funcionan¹. Hasta cierto punto, quizás seguimos aún presos de la medicina descriptiva de los anatomistas y de los disectores, y a veces cuesta aceptar como parte de la economía humana algo que no figura en los libros de Vesalio. Otra herencia que llega del pasado es la consideración de las bacterias como agentes patógenos, a eliminar si es posible, cuando la realidad nos enseña que tan solo una proporción mínima de las especies bacterianas pueden hacer daño al ser humano. Si unimos estos 2 atavismos, resultará evidente por qué no es fácil aceptar que nuestro organismo sería incompleto si no contáramos entre sus partes al microbioma, el conjunto de bacterias que vive, se reproduce y (en parte, pero no completamente) muere con nosotros.

Si difícil es aceptar la existencia del microbioma, más aún lo es el reconocer su posible papel en la fisiología humana, en el enfermar y hasta en la terapéutica. Pero esta parcela casi ignorada puede pronto pasar a un plano más candente del saber clínico. La microbiota se estudia, clasifica, manipula, potencia y cambia. Y, en una última sorpresa, se trasplanta de un ser humano a otro.

En esta revisión acerca del trasplante de microbiota fecal (TMF) hemos querido proporcionar una visión global y práctica del procedimiento, que pueda servir de marco de consulta al profesional que se interese por él. Y también como una referencia sobre la que construir y distribuir las aportaciones que en este campo veremos forzosamente en los próximos tiempos.

Concepto de microbiota: tipos e interacciones microbiota-huésped

¿Qué es la microbiota?

Entendemos por microbiota humana el conjunto de microorganismos que, de forma simbiote, conviven y se desarrollan en las diversas superficies (piel y mucosas) de nuestro organismo. Se estima que está compuesta de aproximadamente 10^{14} bacterias, arqueas, virus y hongos. Esto supone que las células procariotas son más abundantes que las eucariotas propias del ser humano, y conforman casi un kilogramo del peso de un adulto normal². De todas las partes de nuestra economía, el tracto gastrointestinal supone el principal reservorio de microorganismos y ha sido considerado uno de los ecosistemas más complejos sobre la faz de la tierra³. Nuestra microbiota ha sido comparada con un nuevo órgano, prácticamente desconocido hasta el momento, que alberga alrededor de 150 veces más genes que el propio genoma humano completo⁴.

Métodos para el estudio de la microbiota: la era de la «meta-ómica»

A pesar de que hemos sido conscientes desde hace décadas de la enorme riqueza de este mundo interior microbiano, la ciencia no ha sido capaz de estudiarlo en detalle, principalmente por la incapacidad para cultivar numerosas especies bacterianas en el laboratorio. Los avances en la tecnología de secuenciación de ADN, así como las nuevas herramientas bioinformáticas, han permitido describirlo con una precisión nunca vista⁵⁻⁷. Estos avances se han acompañado de un considerable abaratamiento de los costes (la secuenciación de un millón de pares de bases de ADN ha pasado de costar 10.000 euros a costar 0,10 euros en 10 años), lo que ha permitido impulsar el estudio en este campo⁸.

Existen varias formas de afrontar el estudio de la microbiota intestinal. Son las denominadas técnicas «ómicas» o «meta-ómicas». Se puede, por un lado, analizar el contenido global de ADN extraído de una muestra que contenga microbiota (habitualmente heces) y compararlo con alguna de las bases de datos existentes (MetaHit o Human Microbiome Project) de genes del ARN ribosómico de los microorganismos (16S procariota y 18S eucariota)^{4,9}. Esta primera aproximación es la genómica. Por otro lado, también es posible analizar el ARN mensajero producido por la transcripción de estos genes (transcriptómica) y compararlo con bases de datos de ARN o de ADN complementario. Una tercera aproximación consiste en estudiar en las muestras los productos finales (pequeñas moléculas como proteínas, vitaminas, etc.) resultantes del metabolismo microbiano (metabolómica) mediante la espectroscopia de masas. Gracias a la genómica estudiamos cuáles son y en qué proporción se encuentran los microorganismos de la biota y, por otro lado, a través de la transcriptómica y la metabolómica podemos dilucidar cuáles son sus funciones y su contribución a la homeostasis del ecosistema^{6,10}.

Características y composición de la microbiota intestinal

La densidad microbiana va aumentando a medida que avanzamos por nuestro tracto gastrointestinal. Así, en el duodeno la densidad es de unas 10^3 células/ml (principalmente *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Escherichia* y *Corynebacterium*), en el yeyuno es de unas 10^5 células/ml y en el colon asciende hasta unas 10^{12} células/ml (predominando *Bacteroidetes* y *Firmicutes*)¹¹. La presencia de determinados núcleos bacterianos (géneros y especies concretas), así como de sus determinadas funciones metabólicas, permite definir una microbiota saludable en cualquier parte del tracto gastrointestinal. Ejemplos de taxones bacterianos que se han asociado con la salud y un adecuado funcionamiento digestivo son *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Clostridium* (cepas productoras de butirato: XIVa y IVa)⁵.

En términos de composición bacteriana, la microbiota de un individuo sano está dominada por los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (los más abundantes en el colon, como ya se ha comentado), seguidos muy de lejos por *Actinobacteria* y *Verrucomicrobia*¹². El filo *Proteobacteria* supone una pequeña parte de las bacterias intestinales en personas sanas; sin embargo, se han encontrado porcentajes mayores

en pacientes con diversas patologías gastrointestinales¹³. Menos del 0,1% está compuesta por patógenos primarios de sobra conocidos, como *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica* y *Vibrio cholerae*.

Para intentar sistematizar su estudio y comprensión se han descrito 3 «enterotipos» principales en adultos sanos¹⁴. En el primero predominan las bacterias del género *Bacteroides*, en el segundo las del género *Prevotella* y en el tercero existe una alta proporción del género *Ruminococcus*. Estos enterotipos poseen distintas capacidades metabólicas y parecen ser independientes del sexo o de la edad del humano albergador; sin embargo, se ha observado que determinados tipos de dietas pueden contribuir a largo plazo al desarrollo de algún enterotipo concreto¹⁵.

Principales funciones de la microbiota intestinal

Una microbiota intestinal sana puede definirse por la presencia de grupos de microorganismos que potencian el metabolismo del huésped, le confieren resistencia a las infecciones, a procesos inflamatorios, al desarrollo de neoplasias o autoinmunidad, favorecen las funciones endocrinas o colaboran con la función neurológica a través del denominado eje intestino-cerebro⁵. La descripción detallada de todas las funciones en las que interviene excede los propósitos de esta revisión; sin embargo, podemos resumirlas en:

Metabolismo

Los microbios intestinales suponen un reservorio de funciones metabólicas adicionales, de otra forma inaccesibles al huésped⁴. Ejemplos de este punto son la digestión de ciertos hidratos de carbono complejos por bacterias del colon como *Oxalobacter formigis*¹⁶ o la protección ante la litiasis renal por oxalato que proporcionan ciertas bacterias al metabolizar esta molécula en el intestino^{17,18}.

Desarrollo inmunológico e inmunotolerancia

Estudios con animales criados libres de microorganismos muestran alteraciones en la función inmunológica y del epitelio intestinal¹⁹. Recíprocamente, la microbiota intestinal es modulada por el sistema inmunitario del huésped. Esta interacción bidireccional está bien equilibrada en la salud, pero su desequilibrio puede propiciar la aparición de patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)^{6,20}.

Balance energético

Se ha observado en diversos estudios que diferentes tipos de microbiomas pueden estar en relación con el desarrollo de obesidad, diabetes y síndrome metabólico²¹.

Desarrollo neurológico

A través de diferentes mecanismos, como la acción de las células enteroendocrinas o del sistema nervioso entérico, la microbiota intestinal también se ha relacionado con el correcto desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso²².

Historia de la manipulación terapéutica de la microbiota

Aunque parezca extraño, el TMF no es un concepto terapéutico nuevo. Tanto entre los remedios populares como entre el corpus de conocimiento de la medicina humana y veterinaria primitiva hay datos muy antiguos que se refieren a él de manera más o menos directa^{23,24}. Por ejemplo, en nuestro ámbito, destacan la ingesta de heces para aliviar ciertos padecimientos intestinales del ganado, descrita en el siglo XVII por Fabrizio di Aquapendente, o las indicaciones dadas por los beduinos en el desierto norteafricano a los soldados de la Segunda Guerra Mundial en cuanto a la ingesta de heces de dromedario para tratar la disentería²⁴.

En la antigua China, el médico tradicional Ge Hong utilizó suspensiones de materia fecal administradas por vía oral en pacientes envenenados o con diarrea grave; el procedimiento fue considerado un éxito y un milagro médico de la época²⁵. Algo más tarde, Li Shizhen utilizó diversos preparados fecales para tratar todo tipo de males digestivos como diarreas, vómitos, dolor, fiebre o estreñimiento. Por motivos estéticos, los médicos chinos no etiquetaban sus preparados como tales, sino que utilizaban nombres más originales, como «sopa amarilla»²⁶.

Obviamente, a la medicina moderna le costó más decidirse a emplear este método, pero sorprende que ya hace más de 60 años se utilizara por primera vez en el tratamiento de la enfermedad por *Clostridium difficile*²⁷. El que a pesar de todo lo que tiene en contra hoy en día renazca el interés por el TMF es, sin duda, un testimonio a su favor.

Actualmente son escasos los centros en todo el mundo que tienen dentro de su cartera de servicios el TMF. Sin embargo, las unidades de estudio de enfermedades intestinales de mayor prestigio no han dado la espalda a esta posibilidad. Hay un centro que acapara más del 90% de los casi 1.000 procedimientos publicados hasta ahora: el *Centre for Digestive Diseases* de Nueva Gales del Sur (Australia), dirigido por Thomas Borody. Aunque su ámbito principal ha sido la enfermedad por *C. difficile*, no se ha cerrado al estudio de otras indicaciones. Otros centros destacados en este ámbito son el Centro Médico Académico de Amsterdam y las universidades de Viena y de Chicago.

Concepto del trasplante de microbiota. Comprobación de que el trasplante de microbiota cambia la flora intestinal

El TMF consiste en la introducción de una suspensión de materia fecal de un donante sano (debidamente procesada y preparada) en el tracto gastrointestinal de otra persona, generalmente un paciente que presenta una patología concreta, con el fin de manipular la composición de la microbiota del destinatario y por lo general contribuir al tratamiento de su problema²⁸. Este concepto no deja de ser una visión parcial de lo que el TMF supone o puede suponer en un futuro, ya que diferentes formas de bacterioterapia se están desarrollando más allá de la simple infusión de un suspendido de heces frescas, como veremos más adelante.

Estudios detallados de la composición de la microbiota de un paciente antes y después del procedimiento de TMF

aportan valiosa información para entender los cambios que se producen y para confirmar que dichos cambios se mantienen a largo plazo²⁹. En el trasplante para el tratamiento de la enfermedad por *C. difficile*³⁰ se ha descrito que la flora colónica pretrasplante era deficiente en bacterias de las familias *Firmicutes* y *Bacteroidetes*; el TMF tuvo un notable impacto en la composición de la microbiota. A los 14 días, la flora del paciente era muy similar a la del donante y estaba dominada por componentes de la familia *Bacteroides* spp., siendo este cambio paralelo a la resolución de los síntomas.

Otro ejemplo de la persistencia de la microbiota trasplantada lo aportan Van Nood et al.³¹, quienes en uno de los ensayos más relevantes de la historia reciente del TMF también analizaron la diversidad microbiana en donantes y en receptores antes y después del trasplante. Se observó que, a los 14 días, la diversidad bacteriana en las muestras de los receptores había aumentado muy por encima de la presentada previamente al procedimiento, hasta equipararse a la diversidad de los donantes.

El donante de microbiota, tendencias en su selección, estudio general

La selección y el cribado del donante en el TMF no se han estandarizado, por lo que los criterios en los diversos estudios son variables³².

Los tipos de donantes seleccionados pueden clasificarse en cuanto a su relación con el receptor en 4 grupos: familiares de sangre (54%), individuos con contacto íntimo con el paciente (marido, esposa o pareja) (8%), voluntarios sanos sin relación con el receptor (25%) y, por último, donante no especificado (12%)³³. Y de estos, ¿cuál es el donante ideal? Dejando aparte los criterios de exclusión basados en la historia médica y los estudios de laboratorio, actualmente no hay datos sobre este aspecto³⁴. En un estudio multicéntrico controlado se observó que la tasa de curación de infección por *C. difficile* no estaba influida por la relación entre el receptor y el donante³⁵. Sin embargo, un donante con contacto íntimo con el receptor presenta la ventaja de compartir factores de riesgo de infecciones, y así minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades³⁶. No obstante, también presentarían más riesgo de estar infectados por *C. difficile*. En otros estudios se seleccionaron donantes anónimos con el propósito de escoger voluntarios sanos, especialmente jóvenes³⁷. Parece haber consenso en excluir a trabajadores sanitarios como donantes, por su mayor exposición a patógenos.

Es muy importante demarcar los criterios de exclusión. La falta de barrera inmunológica en el TMF permite disponer de un número ilimitado de donantes. Sin embargo, los criterios de exclusión deben ser estrictos, ya que la salud del donante es el mayor indicador de una microbiota sana y la seguridad del paciente es la primera preocupación³⁸. La entrevista con el donante es especialmente importante para identificar riesgo de enfermedades, sobre todo las que pueden pasar desapercibidas por no tener pruebas diagnósticas específicas, por ser estas poco sensibles o no ser útiles en el periodo ventana³⁶. En la [tabla 1](#) se enumera una lista posible de criterios de exclusión absolutos y relativos, basada en la práctica clínica y en recomendaciones de expertos^{35,36,39}.

Tabla 1 Criterios de exclusión del donante de microbiota

Absolutos

Infecciosos

- Infección por VIH, hepatitis B y C
- Riesgo de transmisión (en los últimos 12 meses) de VIH, hepatitis B y C
- Conductas sexuales de riesgo
- Uso de drogas ilícitas
- Tatuajes o *piercings* en los últimos 6 meses
- Actual o historia previa de encarcelamiento
- Enfermedad transmisible actual
- Factores de riesgo de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
- Viajes en los últimos 6 meses a países con enfermedades diarreicas endémicas o de alto riesgo de diarrea del viajero

Comorbilidades gastrointestinales

- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Síndrome de intestino irritable, estreñimiento crónico o diarrea crónica
- Antecedentes de neoplasia maligna gastrointestinal o poliposis

Factores que pueden alterar la microbiota intestinal

- Uso de antibióticos en los últimos 3 meses
- Uso de medicación inmunosupresora: glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina, agentes biológicos
- Uso de tratamiento antineoplásico

Específicos del receptor

- Ingesta reciente de alérgeno al cual el receptor es alérgico

Relativos

Cirugía mayor previa en el aparato digestivo

Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 L1

Enfermedades autoinmunes tipo esclerosis múltiple, enfermedades del tejido conectivo

Enfermedades atópicas (asma, eccema, patologías eosinofílicas del tracto gastrointestinal)

Síndromes de dolor crónico (fibromialgia, síndrome de fatiga crónica)

Después de la entrevista, el cribado del donante es similar al requerido para un trasplante de órganos. En ambos casos, el objetivo es evitar la transmisión de enfermedades infecciosas al receptor. Sin embargo, en el TMF se analizarán también las heces del donante³³. En la [tabla 2](#) se recoge un ejemplo de los estudios en sangre y heces que se recomiendan en este. Algunos centros amplían a voluntad estos criterios, a veces dependiendo de factores locales. Así, en el estudio de Van Nood et al.³¹ también se determinaron serologías contra virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, *Strongyloides stercoralis* y *Entamoeba histolytica*.

La frecuencia con la que debe repetirse el cribado para un donante habitual de heces no ha sido establecida. Se ha propuesto que un intervalo adecuado sería cada 3 o 4 meses^{31,32}.

Procedimiento del trasplante de microbiota. Preparación y administración de las muestras

La creciente información disponible derivada de series de casos y estudios publicados en la literatura no impide que el TMF se caracterice por la ausencia de estandarización, tanto

Tabla 2 Estudios microbiológicos en sangre y heces al donante de trasplante de microbiota fecal**Análisis en sangre**

Serologías VHA IgM, VHB HBsAg, anti-HBc (Ig G e Ig M), antiHBs IgM, VHC IgG
 Serología VIH tipo 1 y 2 (ELISA)
 Sífilis: RPR y FTA-ABS

Análisis en heces

Glutamato deshidrogenasa (GDH) y toxinas A y B de *C. difficile*
 Antígeno de *Giardia*, rotavirus y *Cryptosporidium*
 Examen microscópico de *Cyclospora*, *Isospora*, *Cryptosporidium* y parásitos
 Cultivo bacteriano
 Antígeno de *Helicobacter pylori* fecal (para administración por tracto gastrointestinal alto)

en la preparación como en la administración de la suspensión fecal.

Preparación del donante

Algunos autores incluyen en su protocolo la utilización de un laxante osmótico la noche previa a la donación³⁶.

Preparación del receptor

La preparación del colon parece reducir la densidad de bacterias *C. difficile* e incluso de sus esporas inactivas. Por ello, aunque su relación directa con la eficacia del TMF no ha sido demostrada, la mayoría de las revisiones publicadas recomiendan el uso de soluciones evacuantes el día previo a la realización de TMF en aquellos pacientes cuya situación clínica lo permita, independientemente de la vía elegida para llevar a cabo el procedimiento³⁹. Algunos autores han empleado soluciones evacuantes con polietilenglicol en la preparación del receptor en indicaciones distintas de la infección por *C. difficile*⁴⁰.

En cuanto a las medicaciones, se ha postulado que el uso de loperamida oral en dosis única o pauta múltiple (2 mg iniciales seguidos de 2 mg cada 2 h hasta un total de 8 mg) podría ayudar a la retención de la solución trasplantada, pero otros autores no emplean esta medicación y sus resultados no varían³⁶.

Acerca de los antibióticos, en la infección recurrente por *C. difficile* algunos autores recomiendan suspender la antibioterapia entre 1 y 3 días antes del TMF⁴¹. Sin embargo, esta estrategia no ha sido comparada con el mantenimiento de los antibióticos hasta el día del procedimiento, por lo que otros autores administran al receptor vancomicina 500 mg/6 h los 4-5 días previos al procedimiento suspendiéndola la noche antes del TMF^{31,42}. Otros autores no emplean antibiótico alguno³⁶.

La supervivencia de la microbiota en el tracto digestivo alto hace que se haya planteado el uso de antiseoretos cuando se emplea la vía nasogástrica o nasoyeyunal en la preparación del receptor (inhibidores de bomba de protones la noche anterior y la mañana del procedimiento) para

disminuir un posible efecto deletéreo de la secreción gástrica en la solución instilada³⁶.

Preparación de las muestras

Existe gran heterogeneidad en cuanto a los métodos de preparación de las muestras. A pesar de la publicación de distintas revisiones sobre la preparación de las heces^{43,44}, la ausencia de estudios controlados dificulta el establecimiento de recomendaciones sólidas.

En cuanto a la cantidad de heces, una reciente revisión sistemática recoge estudios que emplean desde 5 a 300 g³³. Este sí parece ser un punto importante, ya que se ha objetivado que el riesgo de recidiva en infección por *C. difficile* puede llegar a ser hasta 4 veces superior cuando se emplean cantidades inferiores a 50 g de heces⁴⁵. La mayoría de los protocolos emplean heces frescas conservadas en nevera, recomendando que el tiempo transcurrido entre donación e infusión sea menor de 6 h si es posible y nunca mayor de 24 h³⁶. Se ha descrito⁴⁶ el uso de un crioprotector añadido a la suspensión de heces, para almacenarla durante 1-8 semanas a -80 °C hasta su utilización, con lo que obtuvieron resultados similares a los de estudios que emplean heces frescas. Posteriormente, estos mismos autores demostraron que la microbiota no parece alterarse por el proceso de congelación⁴⁶. El abordaje del TMF con heces congeladas conlleva una serie de ventajas al eliminar el olor fecal, reducir el volumen instilado y abrir la posibilidad de futuros bancos de heces de donantes al garantizar la preservación de la microbiota.

Como diluyente se han empleado distintas sustancias, siendo el suero salino fisiológico 0,9% el más utilizado, seguido por el agua, y con menor frecuencia leche o yogur⁴³. El volumen de diluyente varía entre 50 y 500 cc³³. Las soluciones para TMF preparadas con agua han registrado tasas más elevadas de curación en infección recurrente por *C. difficile* que las que utilizan suero salino (98,5% frente al 86%). Sin embargo, el riesgo de recurrencia de infección por *C. difficile* puede llegar a ser hasta 2 veces más elevado cuando se emplea agua que cuando se utiliza salino (8% frente a 3%). Otros diluyentes, como la leche, obtienen tasas de resolución de hasta el 94%⁴³.

Para preparar la solución, las heces y el diluyente deben homogeneizarse en una batidora hasta alcanzar consistencia líquida y posteriormente debe filtrarse la solución obtenida para eliminar la mayor cantidad posible de productos residuales. En función de la vía de administración, la solución puede ser depositada en bolsas para la administración vía enema rectal o en jeringas para la administración vía sonda nasogástrica o vía canal de trabajo del colonoscopia. Una revisión sistemática⁴³ sobre infección recurrente por *C. difficile* en 317 pacientes objetivó que el 71% de ellos recibió un volumen de solución ≥ 200 cc, con variaciones entre 25 y 1.500 cc, encontrando mayor tasa de resolución a mayor volumen infundido (97% cuando se administraban > 500 cc frente a 80% cuando se administraban < 200 cc).

Vías de administración

Se han utilizado distintas vías para la infusión de la muestra procesada de heces de donante. Hasta 1989, los enemas de

retención constituían la técnica más comúnmente utilizada. En 1991 se utilizó la vía duodenal por primera vez, en 2000 la colonoscopia y en 2010 los enemas autoadministrados en domicilio⁴⁷. En los trabajos publicados en pacientes adultos la colonoscopia fue la vía más utilizada (42%), seguida de la nasogástrica (22,7%), enemas (12,4%), combinación de varias vías (11,8%) y nasoyeyunal (2,5%)³³.

La vía digestiva alta (nasogástrica, nasoduodenal, nasoyeyunal) permite la llegada de bacterias al íleon terminal y a todo el colon. Esta ruta de administración ha demostrado su eficacia en distintos estudios observacionales así como en un estudio aleatorizado controlado³¹, pero presenta el inconveniente de su potencial rechazo por parte del paciente.

La vía digestiva baja puede usarse empleando enemas o instilación endoscópica. La administración de la suspensión vía enema rectal teóricamente podría ser menos efectiva por alcanzar solo hasta el ángulo esplénico. Sin embargo, múltiples casos publicados reflejan éxito terapéutico con administración de TMF vía enema^{48,49}. Se ha llevado a cabo con éxito un estudio con autoinfusión de enemas fecales en el domicilio en casos de infección recurrente por *C. difficile*⁵⁰. La administración vía enema es eficaz, barata y segura, e implica menos costes derivados del ingreso.

La colonoscopia ofrece las ventajas de permitir la visualización directa de la mucosa cólica para la valoración de la gravedad de la enfermedad y de excluir patología coexistente, pero añade coste, incomodidad y posibles efectos adversos. A diferencia de los enemas, que alcanzan hasta el ángulo esplénico, la colonoscopia permite la administración de la suspensión a lo largo de todo el colon e incluso en el íleon terminal, en donde *C. difficile* puede residir. Se han planteado distintas formas de administrar la solución, como instilación de toda la solución en el punto más proximal del colon e íleon terminal⁴¹ o instilación gradual de solución cada 5-10 cm en retirada⁵¹. Cuando se realiza en pacientes con infección grave por *C. difficile* es importante extremar precauciones durante el procedimiento por el elevado riesgo de perforación.

A día de hoy la ruta óptima de administración del TMF no está clara, ya que ningún método ha demostrado clara superioridad o mayor seguridad que el resto. Una revisión sistemática de 325 casos de TMF en infección por *C. difficile* sugirió menor éxito terapéutico en la administración por vía superior (76%) comparada con colonoscopia (89%) y enema (95%)⁴³. Otra revisión reciente obtuvo resultados similares, con una tendencia a mayor resolución con la administración por vía inferior que por vía superior (91% versus 82%)⁵². Un análisis de 182 casos publicados de colitis recurrente por *C. difficile* tratados con TMF encontró que la administración por vía colonoscópica ofrecía una eficacia terapéutica discretamente superior a la vía nasogástrica, sin que estas diferencias fueran estadísticamente significativas (93% frente a 85%)⁵². En infección por *C. difficile*, ante la probabilidad de una infusión más eficaz de la microbiota alcanzando las regiones intestinales con mayor densidad del bacilo, la administración vía colonoscópica se perfila como primera opción sin que se hayan demostrado resultados significativamente superiores. Pocos estudios han comparado las distintas vías de administración en otras indicaciones potenciales de TMF. En EII es posible que un método sea superior al resto en función del tipo y de la localización de

enfermedad. En definitiva, la elección de la vía de administración quedará sujeta a criterio del infectólogo o del gastroenterólogo y podrá variar en función de las necesidades y de la situación clínica del paciente.

Repetición del procedimiento: ¿es suficiente una sola vez?

A día de hoy, no existe evidencia suficiente para establecer el número o la frecuencia de TMF necesarios para alcanzar el éxito terapéutico. Varios estudios han demostrado que una única administración es eficaz para lograr tratar la infección por *C. difficile*⁵³. En una revisión reciente que recoge 844 casos de TMF en distintas indicaciones, el 83.3% de los pacientes recibieron el procedimiento en una única ocasión³³. Algunos autores que abogan por la instilación vía colonoscópica sugieren el uso de enemas rectales diarios con heces del donante durante los 5-15 días siguientes al procedimiento³⁰. Son necesarios estudios controlados que evalúen el beneficio en términos de eficiencia para determinar el número óptimo de procedimientos en cada indicación.

El receptor del trasplante de microbiota

Las características de los pacientes receptores de TMF se evaluaron recientemente en una revisión sistemática realizada por Sha et al.³³. Se trataron pacientes con edades comprendidas entre los 16 meses de vida y los 95 años. En otra revisión sistemática donde se analizan los casos de TMF realizados por infección por *C. difficile*, el receptor presentaba una edad media de 65 años y el 65% de los casos eran mujeres⁵². La mayoría de los estudios no especifican las comorbilidades del paciente ni si la infección por *C. difficile* era adquirida en la comunidad o nosocomial. Solo en un estudio se realizó la escala de Karnofsky a los pacientes antes del TMF, presentando una puntuación media de 50 ± 18 , entre unos valores de 0 (muerte) a 100 (sano, sin datos de enfermedad)³¹.

Los pacientes seleccionados para el TMF deben tener una esperanza de vida de al menos 3 meses³². Muchos presentan comorbilidades que deben tenerse en cuenta, aunque es raro que estas impidan llevar a cabo el procedimiento. Al igual que en el donante, no existe un consenso de los criterios de exclusión del receptor. En el estudio realizado por Van Nood et al.³¹ se descartaron pacientes con inmunosupresión secundaria a quimioterapia reciente, infección por VIH con recuento de CD4 menor de 240/mm³ o uso prolongado de corticoides a altas dosis. Otras causas de exclusión fueron la gestación, el uso de antibióticos que no fuesen los propios del tratamiento por el *C. difficile*, el ingreso actual en una unidad de cuidados intensivos y el uso de fármacos vasoactivos. Otros criterios de exclusión mencionados son la cirrosis hepática descompensada, el trasplante de médula ósea reciente o el uso de anti-TNF³⁶.

Las pruebas a realizar al receptor serían las propias de la enfermedad por la cual esté indicado el TMF, además de un cuestionario detallado para conocer los antecedentes y la enfermedad actual y así poder valorar la evolución postrasplante. Para documentar si el paciente presenta infecciones pre-TMF también es necesario realizar un análisis de sangre

con serología para VHA, VHB, VHC, VIH tipo 1 y 2, y RPR y FTA-ABS para sífilis³².

En relación con la aceptación del TMF por parte de los pacientes, esta es mejor de lo esperable a priori. Muchos pacientes con infección por *C. difficile* candidatos al trasplante presentan una gran frustración por los síntomas, las recurrencias y el fracaso de otros tratamientos; por esta razón se muestran más receptivos al TMF³⁹. En un estudio multicéntrico de largo seguimiento el 97% de los pacientes tratados con TMF por infección por *C. difficile* estarían dispuestos a tratarse con TMF en el futuro si lo volviesen a necesitar, y el 53% elegiría el TMF como primera opción de tratamiento antes que los antibióticos³³. En otro estudio se valoró la percepción del paciente respecto al TMF mediante encuestas y casos ficticios. Ante la opción de escoger entre tratamiento mediante «reconstrucción de la flora» sin especificar las características del procedimiento o tratamiento con antibióticos, siendo los pacientes informados sobre las tasas de curación, se observó que el 85% de los encuestados escogía la opción de TMF. Tras ser informados sobre las particularidades del trasplante, solo el 4% cambió su elección de TMF a antibióticos⁵⁴.

Seguridad a corto y a largo plazo. Efectos adversos

Los efectos adversos del TMF son escasos y leves. Hay que tener en cuenta que no son pocos los procedimientos hechos en todo el mundo, y que ya se dispone de periodos bastante prolongados de seguimiento.

Por supuesto, los diferentes medios de administración pueden producir complicaciones que les son propias, como las relacionadas con la colonoscopia, complicaciones de la sedación o efectos adversos de los medicamentos. Sin embargo, en términos generales se trata de un procedimiento bien tolerado y seguro para el receptor.

En los primeros días postrasplante es habitual la aparición de diarrea. En el ensayo clínico de Van Nood et al.³¹ el 94% de los integrantes del grupo tratado con TMF presentaron este efecto adverso en las 3 primeras horas después de la infusión. Otros efectos secundarios descritos son flatulencia⁵⁵, dolor abdominal, estreñimiento³¹, vómitos, prurito, parestias, clínica catarral, elevación de la proteína C reactiva, cefalea, aparición de ampollas en la lengua y fiebre pasajera, esta sobre todo en infusiones vía tracto digestivo alto³³.

Existen algunos casos que merece la pena resaltar. En primer lugar, es indudable que por mucho que se apure el cribado del donante, la transmisión de infecciones es una posibilidad. Se ha comunicado la posible transmisión de infección diarreica aguda autolimitada por norovirus⁵⁶. Se ha descrito también la posible relación entre la instilación de material fecal y la aparición de brote de colitis ulcerosa (CU), en un único caso⁵⁷. En una serie de 18 pacientes, una mujer de 88 años con enfermedad renal crónica en régimen de diálisis peritoneal falleció 3 días después del TMF a consecuencia de una peritonitis. Los autores no descartan por completo que el uso de la sonda nasogástrica para el TMF contribuyera a la muerte⁵⁸. El resto de fallecimientos acaecidos en los más de 800 casos tratados en todo el mundo se han relacionado con la comorbilidad que suelen

padecer los pacientes candidatos y no con el procedimiento en sí.

Los buenos resultados y la difusión mediática en el último lustro han suscitado el interés en un gran número de grupos de trabajo. Ante este nuevo escenario, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha decidido estrechar la vigilancia y exigir una mayor protocolización a los centros interesados en ofrecer el TMF⁵⁹. La expectación también ha llegado a los pacientes, motivando la aparición de prácticas que ponen en serio peligro la salud. Son muchas las páginas de Internet que ofrecen información sobre cómo llevar a cabo un «autotrasplante casero» con el uso de enemas; de hecho se ha notificado el caso de un varón de 36 años con CU autotratado con malos resultados⁶⁰.

A pesar de ser un procedimiento generalmente bien tolerado y relativamente inocuo, es honesto y sensato reconocer que la ciencia no ha hecho más que empezar a descubrir el complejo mundo de la microbiota. El TMF realizado en los estudios de práctica clínica altera este microambiente de una forma poco o nada selectiva. La modificación de este agente clave en la homeostasis del organismo de una forma tan poco dirigida conlleva quizás una serie de alteraciones biológicas que tan solo son parcialmente conocidas. A pesar de que en situación de enfermedad el resultado a corto plazo suele ser positivo, el riesgo de sesgo de publicación, la ausencia de grandes cohortes con seguimiento a muy largo plazo y los vacíos de conocimiento condicionan que no pueda descartarse una asociación potencial entre el TMF y patologías de naturaleza inflamatoria, infecciosa, autoinmune e incluso neoplásica.

Trasplante de microbiota fecal en enfermedad por *Clostridium difficile*

La infección por *C. difficile* es una importante causa de diarrea nosocomial en nuestro medio. La infección adquirida en la comunidad, incluso en grupos de bajo riesgo, también ha aumentado⁶¹. Se trata de un bacilo grampositivo, formador de esporas, con transmisión fecal-oral⁴⁷. Uno de los principales factores de riesgo para adquirir la infección es la edad avanzada, siendo el riesgo de infección en mayores de 65 años 20 veces mayor que en jóvenes^{62,63}. El uso de antibióticos, especialmente fluoroquinolonas y cefalosporinas⁶⁴, la hospitalización, la larga estancia en instituciones⁶³, la inmunosupresión, las neoplasias y el uso de antiseptores gástricos son también factores de riesgo⁶⁵. Respecto a la clínica, esta es variable, pudiendo ir desde una infección asintomática hasta una diarrea acuosa o llegar a una colitis pseudomembranosa que puede complicarse con perforación o shock. Debido a la alta incidencia y gravedad de la infección, debe mantenerse un alto índice de sospecha.

La base del tratamiento son el metronidazol y la vancomicina⁶⁶. En casos muy leves puede simplemente suspenderse el tratamiento antibiótico que el paciente estuviera tomando, sin necesidad de tratamiento específico. En casos leve-moderados se recomienda el uso de metronidazol oral 500 mg cada 8 h durante 10-14 días, y en los graves, vancomicina 125 mg cada 6 h durante 10-14 días vía oral o por sonda nasogástrica. En los casos de enfermedad grave y complicada se añadiría a la vancomicina metronidazol 500 mg cada 8 h por vía parenteral. Para el

tratamiento de la primera recurrencia se utiliza el mismo que para el episodio inicial; sin embargo, en la segunda recurrencia el tratamiento de elección es la vancomicina oral en pauta descendente. Como tratamiento antibiótico alternativo existe la fidaxomicina, un antibiótico macrocíclico oral que ha demostrado tener una eficacia similar a la vancomicina⁶⁷. Con éxitos más modestos se han utilizado bacitracina, teicoplanina, nitazoxanida, rifaximina o anticuerpos IgG antitoxina^{68,69}. También se están utilizando para la prevención de recurrencia de infección anticuerpos monoclonales antitoxina A y B⁷⁰.

La primera indicación del TMF y, hasta la fecha, la más documentada es la infección por *C. difficile* en 3 contextos clínicos diferentes: infección recurrente, infección grave e infección en paciente con EII. A pesar de la heterogeneidad de los trabajos publicados en aspectos como vía de administración, volumen de infusión o tratamientos previos, entre otros, la evidencia disponible sugiere una clara efectividad terapéutica de este procedimiento en la infección por *C. difficile*. El TMF como tratamiento de la infección por *C. difficile* se ha utilizado en más de 600 pacientes, con una tasa de curación que ronda el 90%³³. La curación, definida como ausencia de diarrea, dolor abdominal y estudios microbiológicos para *C. difficile* negativos, suele aparecer en los primeros días. La respuesta clínica parece ser duradera, ya que se ha observado que algunos de estos pacientes han precisado antibióticos posteriormente por otras causas, sin objetivarse recidiva de infección. A día de hoy, la única indicación del TMF recogida en las guías de práctica clínica^{47,66} y documentos de consenso de sociedades científicas de reconocido prestigio internacional⁷¹ es la recurrencia de la infección a partir del tercer episodio, sin poder descartarse en un futuro no muy lejano su inclusión como alternativa terapéutica desde el primer episodio.

Infección recurrente por *Clostridium difficile*

Asociado al incremento de incidencia y morbimortalidad de la infección por *C. difficile* en las últimas décadas se ha producido un aumento de los fracasos terapéuticos con metronidazol y vancomicina, con un preocupante número de casos recurrentes. Hasta el 15-30% de los pacientes presentan un nuevo episodio en los 3 meses posteriores pese a haber recibido un tratamiento correcto, y tras una primera recurrencia el riesgo de un nuevo episodio se eleva hasta el 65%³⁰. La infección recurrente puede convertirse en un auténtico reto terapéutico, especialmente en pacientes ancianos con comorbilidad o formas graves. Antibióticos como metronidazol o vancomicina no logran erradicar *C. difficile* en un gran número de pacientes y no corrigen las alteraciones en la microbiota intestinal. El TMF no solo erradica *C. difficile*, sino que repone los microorganismos deficientes como *Bacteroides* spp., logrando restablecer la diversidad bacteriana y el equilibrio perdido en el paciente afectado^{30,31}. Tres revisiones sistemáticas publicadas en 2011⁴³, 2013⁵² y 2014³³ concluyen que el TMF lleva a la curación de la infección recurrente aproximadamente en el 90% de los casos.

Infección grave por *Clostridium difficile*

Los trabajos publicados en infección grave son menos numerosos que en infección recurrente. Aun así, los datos observacionales obtenidos de estos estudios, en su mayoría series de casos, sugieren que el tratamiento con TMF conlleva una resolución de la diarrea asociada a *C. difficile* en pacientes con enfermedad grave. La primera utilización documentada de TMF en colitis pseudomembranosa grave data de 1958, cuando Eiseman et al.²⁷ emplearon enemas con heces de donantes para tratar a 4 pacientes en situación crítica, logrando la resolución del cuadro en todos ellos a las pocas horas del procedimiento. La serie de casos más numerosa, con 13 pacientes, muestra una eficacia del 84% del TMF como tratamiento de primera línea y un 92% de curación con TMF como tratamiento de segunda intención (previo ciclo de vancomicina o infusión previa de TMF)⁷². Otros casos publicados han mostrado rápida recuperación tras TMF en pacientes con colitis grave por *C. difficile*⁷³⁻⁷⁵. Se necesitan ensayos clínicos bien diseñados para probar la eficacia e incluso la posible superioridad del TMF sobre la antibioterapia en infección grave por *C. difficile*.

Infección por *Clostridium difficile* en la enfermedad inflamatoria intestinal

La infección por *C. difficile* se ha relacionado con un aumento de la gravedad y la mortalidad de la EII⁷⁶. No en vano se recomienda el cribado para dicha infección ante todo paciente con EII hospitalizado; sin embargo, en las guías clínicas no se detalla un tratamiento específico para estos pacientes. El TMF ha resuelto con éxito la infección refractaria por *C. difficile* en pacientes con EII en estudios observacionales^{55,77}, objetivándose una reducción gradual de la gravedad de la enfermedad con una mejora en la respuesta al tratamiento convencional⁷⁸. Cabe destacar que la coexistencia de EII puede requerir infusiones adicionales para asegurar la correcta erradicación de la infección⁵⁵.

Trasplante de microbiota fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal

La gravedad y la prevalencia de la EII en la sociedad occidental han motivado un crecimiento exponencial de la actividad investigadora en este campo en las últimas décadas. Cada vez son más los hallazgos procedentes de la experimentación animal y clínica que intentan responder al porqué y al cómo de la EII. La hipótesis más extendida es que, en individuos genéticamente predispuestos, factores tanto endógenos como exógenos originarían una desregulación del sistema inmunológico en la mucosa intestinal. Diversas líneas de evidencia sitúan a la microbiota intestinal como uno de los principales factores que alteran este complejo equilibrio fisiológico. Prácticamente todos los modelos murinos de EII requieren la presencia de bacterias intestinales para que se desencadene la cascada proinflamatoria⁷⁹. En seres humanos, la caracterización de la flora ha desvelado que existen diferencias relevantes entre sujetos sanos y afectados de EII⁸⁰. En términos generales, se produce una disminución en la diversidad microbiológica con un descenso de los microorganismos pertenecientes a los filos

«beneficiosos» *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. En contrapartida, se incrementa de forma significativa el número de representantes de los grupos perjudiciales *Enterobacteria* y *Actinobacteria*⁸¹. *Escherichia coli*, *Mycobacterium* spp., *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp. son ejemplos de patógenos con nombre familiar que pertenecen a estos 2 últimos grupos.

A pesar de que existen decenas de ensayos clínicos registrados en marcha (<https://clinicaltrials.gov>), la evidencia disponible procede de casos aislados y series de pequeño tamaño, principalmente en la CU. Las características basales de los participantes, la vía de administración, la medición de la respuesta y el seguimiento presentan una alta heterogeneidad.

Bennet y Brinkman⁸², sin tener constancia de la mayoría de los conocimientos de los que disponemos en la actualidad, fueron los primeros en aventurarse a llevar a cabo TMF en EII. Curiosamente, y al igual que los galardonados Warren y Marshall, Bennet decidió hacer de conejillo de indias al autoimplantarse un enema de retención como tratamiento de la CU que padecía. Su experiencia se publicó en enero de 1989 en la revista *Lancet*. Seis meses después del TMF, Bennet se encontraba asintomático y sin necesidad de medicación alguna. En una revisión sistemática de la literatura de marzo de 2014 se recogen 111 pacientes³³ de TMF en EII, a los que hay que añadir 2 casos más de reciente publicación^{83,84}. La serie más amplia agrupa 62 pacientes con CU⁸⁵. La respuesta global fue del 91,9%. El 67,7% lograron una respuesta clínica completa medida por el índice de Powell-Tuck, el 24,2% una respuesta clínica parcial y el 8% restante no experimentaron ninguna mejoría. Otros autores obtienen tasas de remisión que rondan el 100%⁸⁶⁻⁸⁹.

En la otra cara de la moneda, y haciendo una llamada de atención a mantener la prudencia, se encuentran las series de Angelberger et al.⁹⁰ y Kump et al.⁹¹, con un total de 11 pacientes, además de un caso de reactivación de CU tras TMF⁵⁷. En estas series los resultados fueron mucho más discretos, con tasas de respuesta del 20 y del 60%, respectivamente. En el estudio prospectivo de 5 pacientes de Angelberger et al. no solo la tasa de respuesta fue más baja de lo esperado, sino que 2 de los participantes sufrieron un empeoramiento de su CU a la cuarta semana post-TMF.

En la enfermedad de Crohn, por motivos no bien esclarecidos, el rendimiento del TMF se sitúa claramente por debajo al que se consigue en CU. En julio de 1989 Borody et al.⁹² comunicaron el caso de un varón de 31 años con enfermedad de Crohn corticorretractaria. Los síntomas habían cedido por completo a los 4 meses del TMF. Sin embargo, a los 18 meses, y a pesar del entusiasmo inicial, sufrió una recaída que requirió la reintroducción del tratamiento farmacológico²³. Hasta la fecha se han publicado 13 casos más a nivel mundial de enfermedad de Crohn en los que el TMF fracasó^{84,93,94}.

En conclusión, la evidencia disponible es insuficiente para recomendar el TMF en EII, y este solo debe plantearse en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados.

Otras indicaciones del trasplante de microbiota fecal

Desde su aparición formal en el año 1958, el interés del TMF se ha centrado en el tratamiento de la diarrea por CD y

la EII. Se ha postulado que la microbiota también podría tener un papel decisivo en afecciones intestinales de perfil funcional como el síndrome del intestino irritable (SII) o el estreñimiento crónico⁹⁵. La ausencia de marcadores biológicos específicos y el componente psicológico de este tipo de trastornos condicionan que la medida de la efectividad de cualquier intervención terapéutica específica sea difícil de valorar. A esto hay que añadir la ausencia de grupo control y la escasez de casos publicados hasta la fecha, lo que dificulta más si cabe la extracción de conclusiones de relevancia. Andrews y Borody⁹⁶⁻⁹⁸ han notificado casos de pacientes con estreñimiento crónico con normalización del ritmo intestinal después del TMF. En nuestra búsqueda solo encontramos un estudio que evalúe de forma rigurosa el TMF en pacientes con SII. Grehan et al.⁹⁹ analizaron en 2010 el efecto del TMF en la flora intestinal de 5 pacientes con sintomatología compatible con SII a las 4, 8 y 24 semanas. Comprobaron que la microbiota de los receptores adoptó un perfil bacteriológico prácticamente idéntico al de los donantes tras el trasplante. Sin embargo, las conclusiones que pueden obtenerse de este trabajo son muy limitadas, ya que, además de su reducido tamaño muestral, el análisis que realizaron fue únicamente microbiológico, sin que se detallara la repercusión clínica del procedimiento.

A raíz de la creciente evidencia disponible sobre la interacción entre la microbiota fecal y el sistema inmunológico, nervioso y metabólico del ser humano, numerosos autores han explorado el papel del TMF más allá de la esfera de la gastroenterología.

Vrieze et al.¹⁰⁰ fueron los primeros en analizar su eficacia en 18 pacientes con síndrome metabólico. Aleatorizaron a los participantes a recibir por sonda nasoduodenal una infusión de microbiota fecal autóloga o procedente de personas con un IMC < 23. Observaron que en el grupo «allogénico» (n = 9) se produjo un aumento significativo de la sensibilidad a la insulina a nivel hepático y periférico. En la actualidad existen más de 10 estudios registrados en marcha en esta línea de investigación (<https://clinicaltrials.gov>)

En el año 2011 el equipo australiano de Borody¹⁰¹ publicó 3 casos de TMF en pacientes con estreñimiento crónico y esclerosis múltiple. Según este grupo, todos ellos presentaron mejora e incluso curación de la sintomatología digestiva y neurológica con un periodo de seguimiento post-TMF que osciló entre los 2 y los 15 años. Un caso de un niño de 6 años con síndrome de distonía mioclónica y diarrea crónica tratado con éxito ha sido notificado por este mismo departamento¹⁰². En la literatura también se recogen casos aislados con resultados esperanzadores en la enfermedad de Parkinson¹⁰³, el síndrome de fatiga crónica¹⁰⁴ y el autismo¹⁰⁵.

Conclusiones y perspectivas

El TMF ya ha conseguido ser la primera aplicación clínica de la manipulación de microbiota. Es posible que esté abriendo una puerta por la que en los años venideros entre no solamente la aplicación del propio TMF a cuadros extradigestivos, sino también el uso de procedimientos similares en otros órganos y sistemas, como por ejemplo la piel.

Es un procedimiento que cuenta entre sus cualidades positivas su aplicabilidad casi universal, su bajísimo coste y su eficacia demostrada en ciertas indicaciones. En la zona

de sombra se sitúan 2 elementos. El primero es su potencial naturaleza desagradable, que como hemos visto parece preocupar más a los médicos que a los pacientes. Se diría que el procedimiento ha caído en gracia en las redes sociales (más de 730.000 menciones según Google a fecha de julio de 2014, constantes consultas de los pacientes...), lo que con seguridad juega a su favor.

El segundo elemento de preocupación es la posible detección de efectos no deseados del TMF en el seguimiento de los pacientes. Nada nos asegura que el trasplante de microbiota procedente de un obeso o de una persona con intestino irritable no vaya a producir un «contagio» de estas entidades al donante. Sin embargo, es necesario moverse por el principio del bien mayor, es decir, tener en cuenta que los beneficios que esperamos del procedimiento superan con amplitud los riesgos conocidos. En tesitura similar se verían, salvando las distancias, los primeros que decidieron trasfundir sangre, trasplantar córneas o, en tiempos pasados, contratar amas de cría. Creemos que nuestro papel debe ser el de disponer del procedimiento, ofrecerlo a pacientes con indicaciones en las que su eficiencia está comprobada (enfermedad por *C. difficile*) y probablemente ir abriendo camino en otras indicaciones, en las que otras alternativas terapéuticas existentes no carecen de riesgos, cuidando por supuesto al máximo la seguridad del paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Inglis B. Historia de la Medicina. México: Grijalbo; 1968.
- Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol.* 1977;31:107–33.
- Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: The unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:6578–83.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59–65.
- Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology.* 2014;146:1449–58.
- Owyang C, Wu GD. The gut microbiome in health and disease. *Gastroenterology.* 2014;146:1433–6.
- Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, Bittinger K, Bushman FD, Costello EK, et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods.* 2010;7:335–6.
- Sboner A, Mu XJ, Greenbaum D, Auerbach RK, Gerstein MB. The real cost of sequencing: Higher than you think. *Genome Biol.* 2011;12:125.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486:207–14.
- Morgan XC, Huttenhower C. Meta'omic analytic techniques for studying the intestinal microbiome. *Gastroenterology.* 2014;146, 1437–48 e1.
- Stearns JC, Lynch MD, Senadheera DB, Tenenbaum HC, Goldberg MB, Cvitkovitch DG, et al. Bacterial biogeography of the human digestive tract. *Scientific Reports.* 2011;1:170.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444:1022–3.
- Pflughoefte KJ, Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol.* 2012;7:99–122.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473:174–80.
- Backhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, et al. Defining a healthy human gut microbiome: Current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe.* 2012;12:611–22.
- Fischbach MA, Sonnenburg JL. Eating for two: how metabolism establishes interspecies interactions in the gut. *Cell Host Microbe.* 2011;10:336–47.
- Magwira CA, Kullin B, Lewandowski S, Rodgers A, Reid SJ, Abratt VR. Diversity of faecal oxalate-degrading bacteria in black and white South African study groups: Insights into understanding the rarity of urolithiasis in the black group. *J Appl Microbiol.* 2012;113:418–28.
- Sidhu H, Hoppe B, Hesse A, Tenbrock K, Bromme S, Rietschel E, et al. Absence of *Oxalobacter formigenes* in cystic fibrosis patients: A risk factor for hyperoxaluria. *Lancet.* 1998;352:1026–9.
- Bouskra D, Brezillon C, Berard M, Werts C, Varona R, Boneca IG, et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature.* 2008;456:507–10.
- Kamada N, Seo SU, Chen GY, Nunez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:321–35.
- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490:55–60.
- Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2014;146:1500–12.
- Borody TJ, Warren EF, Leis SM, Surace R, Ashman O, Siarakas S. Bacteriotherapy using fecal flora: Toying with human motions. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:475–83.
- Lewin RA. More on merde. *Perspect Biol Med.* 2001;44:594–607.
- Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1755, author reply p. 6.
- Fang ZHBJ. Ge H (Dinastia Dongjin). Tecnología TC, editor. Tianjin; 2000.
- Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery.* 1958;44:854–9.
- Borody TJ, Paramsothy S, Agrawal G. Fecal microbiota transplantation: Indications, methods, evidence, and future directions. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15:337.
- Doré J, Simren M, Buttler L, Guarner F. Hot topics in gut microbiota. *United European Gastroenterology Journal.* 2013;1:311–8.
- 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;44:354–60.
- 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.
- Owens C, Broussard E, Surawicz C. Fecal microbiota transplantation and donor standardization. *Trends Microbiol.* 2013;21:443–5.
- Sha S, Liang J, Chen M, Xu B, Liang C, Wei N, et al. Systematic review: Faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:1003–32.

34. Petrof EO, Khoruts A. From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology*. 2014;146:1573–82.
35. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1079–87.
36. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:1044–9.
37. Rubin TA, Gessert CE, Aas J, Bakken JS. Fecal microbiome transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: Report on a case series. *Anaerobe*. 2013;19:22–6.
38. Khoruts A, Sadowsky MJ. Therapeutic transplantation of the distal gut microbiota. *Mucosal Immunology*. 2011;4:4–7.
39. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: Techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2013;78:240–9.
40. Borody TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol*. 2003;37:42–7.
41. Rohlke F, Surawicz CM, Stollman N. Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: Results and methodology. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:567–70.
42. Allegretti JR, Hamilton MJ. Restoring the gut microbiome for the treatment of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20:3468–74.
43. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2011;53:994–1002.
44. Brandt LJ. American Journal of Gastroenterology Lecture: Intestinal microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of *C. difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:177–85.
45. Rohlke F, Stollman N. Fecal microbiota transplantation in relapsing *Clostridium difficile* infection. *Ther Adv Gastroenterol*. 2012;5:403–20.
46. Hamilton MJ, Weingarden AR, Unno T, Khoruts A, Sadowsky MJ. High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment of gut microbiota following transplantation of previously frozen fecal bacteria. *Gut Microbes*. 2013;4:125–35.
47. 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, quiz 99.
48. You DM, Franzos MA, Holman RP. Successful treatment of fulminant *Clostridium difficile* infection with fecal bacteriotherapy. *Ann Intern Med*. 2008;148:632–3.
49. Kassam Z, Hundal R, Marshall JK, Lee CH. Fecal transplant via retention enema for refractory or recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med*. 2012;172:191–3.
50. Silverman MS, Davis I, Pillai DR. Success of self-administered home fecal transplantation for chronic *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:471–3.
51. Yoon SS, Brandt LJ. Treatment of refractory/recurrent *C. difficile*-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: A case series of 12 patients. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:562–6.
52. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:500–8.
53. Postigo R, Kim JH. Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: A review and pooled analysis. *Infection*. 2012;40:643–8.
54. Zipursky JS, Sidorsky TI, Freedman CA, Sidorsky MN, Kirkland KB. Patient attitudes toward the use of fecal microbiota transplantation in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1652–8.
55. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:761–7.
56. Schwartz M, Gluck M, Koon S. Norovirus gastroenteritis after fecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridium difficile* infection despite asymptomatic donors and lack of sick contacts. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1367.
57. De Leon LM, Watson JB, Kelly CR. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1036–8.
58. Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: Case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis*. 2003;36:580–5.
59. Ratner M. Fecal transplantation poses dilemma for FDA. *Nat Biotechnol*. 2014;32:401–2.
60. Swaminath A. The power of poop: Patients getting ahead of their doctors using self-administered fecal transplants. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:777–8.
61. Pituch H. *Clostridium difficile* is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33 Suppl 1:S42–5.
62. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 1:S12–8.
63. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996–2003. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:409–15.
64. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: A cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1254–60.
65. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA*. 2005;294:2989–95.
66. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:431–55.
67. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364:422–31.
68. Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:882–4.
69. Shahani L, Koirala J. Intravenous immunoglobulin in treatment of *Clostridium difficile* colitis. *BMJ Case Rep*. 2012;2012.
70. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med*. 2010;362:197–205.
71. Paul M, JKM, Yuhong Y, Richard H. Canadian Association of Gastroenterology position statement: Fecal microbiota transplant therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28:1–3.
72. Aroniadis OC, Brandt LJ, Greenberg A, Borody TJ, Kelly C, Mellow M, et al. Long-term follow-up study of fecal microbiota transplantation (FMT) for severe or complicated *Clostridium difficile* infection (CDI). *Gastroenterology*. 2013;144:S-S185.
73. Neemann K, Eichele DD, Smith PW, Bociek R, Akhtari M, Freifeld A. Fecal microbiota transplantation for fulminant

- Clostridium difficile* infection in an allogeneic stem cell transplant patient. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:E161–5.
74. Brandt LJ, Borody TJ, Campbell J. Endoscopic fecal microbiota transplantation: 'first-line' treatment for severe *Clostridium difficile* infection? *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:655–7.
 75. Trubiano JA, Gardiner B, Kwong JC, Ward P, Testro AG, Charles PG. Faecal microbiota transplantation for severe *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:255–7.
 76. Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*. 2013;145:946–53.
 77. Duplessis CA, You D, Johnson M, Speziale A. Efficacious outcome employing fecal bacteriotherapy in severe Crohn's colitis complicated by refractory *Clostridium difficile* infection. *Infection*. 2012;40:469–72.
 78. Reddy SS, Brandt LJ. *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:666–71.
 79. Mizoguchi A. Animal models of inflammatory bowel disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2012;105:263–320.
 80. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008;134:577–94.
 81. Damman CJ, Miller SI, Surawicz CM, Zisman TL. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a therapeutic role for fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1452–9.
 82. Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet*. 1989;1:164.
 83. Zhang FM, Wang HG, Wang M, Cui BT, Fan ZN, Ji GZ. Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7213–6.
 84. 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;48:625–8.
 85. Borody TJ, Wettstein A, Campbell J, Leis S, Torres M, Finlayson S, et al. Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis: Review of 24 years of experience. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:S665.
 86. Kunde SCD, Conrad H, Kugathasan S. Fecal microbial transplantation shows efficacy in children with refractory ulcerative colitis — early results of phase I clinical trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:S66–7.
 87. Borody TCJ, Torres M, Nowak A, Leis S. Reversal of idiopathic thrombocytopenic purpura with fecal microbiota transplantation [FMT]. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:S352.
 88. Borody TWE, Leis S, Surace R, Ashman O. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol*. 2003;37:42–7.
 89. Borody TWA, Leis S, Hills I, Campbell J, Torres M. *Clostridium difficile* complicating inflammatory bowel diseases: pre- and post-treatment findings. *Gastroenterology*. 2001;4 Suppl 1: A-361.
 90. Angelberger S, Lichtenberger C, Gratzner C, Papay P, Primas C, Eser A, et al. Fecal transplantation in patients with moderately to severely chronic active ulcerative colitis (UC). *Journal of Crohn's & Colitis*. 2012;6:S159.
 91. Kump PK, Grochenig HP, Lackner S, Trajanoski S, Reicht G, Hoffmann KM, et al. Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2155–65.
 92. Borody TJ, George L, Andrews P, Brandl S, Noonan S, Cole P, et al. Bowel-flora alteration: A potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J Aust*. 1989;150:604.
 93. Landy J, Omar al-Hassi H, Ronde E, Mann E, Peake S, McLaughlin S, et al. A prospective controlled pilot study of faecal microbiota transplantation for chronic refractory pouchitis. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2013;7:S247–8.
 94. Vermeire S, Joossens M, Verbeke K, Hildebrand F, Machiels K, Van den Broeck K, et al. Pilot study on the safety and efficacy of faecal microbiota transplantation in refractory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;142:S360.
 95. Shanahan F, Quigley EM. Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD—Challenges and controversies. *Gastroenterology*. 2014;146:1554–63.
 96. Borody T, Leis S, McGrath K, Spence E, Surance R, Warren E. Treatment of chronic constipation and colitis using human probiotic infusions. 2001.
 97. Andrews P, Borody TJ, Shortis NP, Thompson S. Bacteriotherapy for chronic constipation — long term follow-up. *Gastroenterology*. 1995;108:A563.
 98. Andrews P, Barnes P, Borody T. Chronic constipation reversed by restoration of bowel flora. A case and a hypothesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1992;4:245–7.
 99. Grehn MJ, Borody TJ, Leis SM, Campbell J, Mitchell H, Wettstein A. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:551–61.
 100. Vrieze A, van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143:913–67.
 101. Borody T, Leis SM, Campbell J, Torres M, Nowak A. Fecal microbiota transplantation (FMT) in multiple sclerosis (MS). *Am J Gastroenterol*. 2011:106.
 102. Borody T, Rosen D, Torres M, Campbell J, Nowak A. Myoclonus-dystonia (M-D) mediated by GI microbiota diarrhoea treatment improves M-D symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2011:106.
 103. Ananthaswamy A. Faecal transplant eases symptoms of Parkinson's. 2011;2796:8–9.
 104. Borody TJNA, Finlayson S. The GI microbiome and its role in chronic fatigue syndrome: A summary of bacteriotherapy. *J Aust Coll Nutr Env Med*. 2012;31:3–8.
 105. Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: Past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:79–84.