GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

Terapia basada en la microbiota intestinal: Trasplante de heces

Autor: Cristina Sánchez Pellicer

Tutora: Isabel Otal

Fecha de presentación: 27/06/2016

ÍNDICE

1. **INTRODUCCIÓN ……..Pág. 1-6**

2. **OBJETIVOS……..Pág. 7**

3. **MATERIAL Y MÉTODOS…….Pág. 7**

4. **RESULTADOS Y DISCUSIÓN…….Pág. 8-18**

   4.1 Selección de donantes……..…..Pág. 9
   4.2 Preparación de las heces de los donantes……..……..Pág. 9 - 10
   4.3 Vías de administración……..…Pág. 11
   4.4 Número de trasplantes……Pág. 12
   4.5 Enfermedades en las que se utiliza el trasplante……..Pág. 12-16
   4.6 Efectos secundarios tras el trasplante……...Pág. 16
   4.7 Ventajas del trasplante……...Pág. 16
   4.8 Aplicación del trasplante……Pág. 17
   4.9 Evolución del trasplante……...Pág. 17-18

5. **CONCLUSIONES……..…Pág. 19**

6. **BIBLIOGRAFIA……..Pág. 24-27**

ABREVIATURAS

ICD: Infección por *Clostridium difficile*

TMF: Trasplante de la microbiota fecal

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

CU: Colitis Ulcerosa

RESUMEN

Existe un tratamiento para restablecer la micriobiota basado en la antibioterapia, es el Trasplante de Microbiota Fecal (TMF). Hoy en día ya es utilizado para infecciones por *Clostridium difficile* y se está investigando para otras como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, diabetes tipo II y obesidad. Este innovador proceso consiste en transferir las heces de una persona sana a la persona enferma con el objetivo de restaurar las bacterias anómalas de su microbiota intestinal.

En este trabajo se llevara a cabo una revisión bibliográfica de los estudios y casos que se han llevado a cabo con el objetivo de analizar la técnica y conocer más sobre este tratamiento.

Introducción

El cuerpo humano contiene una gran cantidad de microorganismos que se encuentran en contacto directo con el medio externo e interno. El ecosistema intestinal es un complejo ambiente en el que se producen interacciones dinámicas y recíprocas entre el epitelio, el sistema inmunitario y la microbiota local. Se estima que en el tracto gastrointestinal coexisten millones de organismos. La composición de la microbiota varía a lo largo de la vida y según las condiciones nutricionales y fisiológicas del hospedador. Los microorganismos de los géneros *Enterococcus, Lactobacillus y Clostridium* son colonizadores tempranos y posteriormente se instalan *Bacteroides, Bifidobacterium, Streptococcus* y distintos miembros de la familia *Enterobacteriaceae.* Una microbiota saludable es aquella que presenta gran diversidad microbiana y habilidad para resistir el estrés fisiológico. El desequilibrio de la microbiota se puede dar por varios factores como la dieta, antibióticos y el estilo de vida. *(*Del Coco V. 2015) En individuos sanos, la dieta es el principal modulador de la microbiota intestinal puede llegar a modificar hasta el 57% de la población bacteriana (Jayasinghe TN. et al., 2016). Los cambios provocados por la dieta son rápidos aunque también son fácilmente reversibles en 3 o 4 días, y cuando hablamos de dieta también debemos tener en cuenta otros aspectos que pueden modificar la microbiota como el alcohol, cuyo consumo crónico causa disbiosis microbiana, reduciendo el número de *Bacteroidetes* y un aumento de la número de *Proteobacteria* presentes en el intestino (Jayasinghe TN. et al., 2016). Una alteración en su composición o disbiosis puede predisponer a enfermedades como diarreas, alergias, enfermedades inflamatorias intestinales (EII), infección por *C. difficile* (ICD), obesidad, enfermedades metabólicas y cáncer de colon (Figura 1).

La EII es un conjunto de enfermedades que afecta al tubo digestivo provocando procesos inflamatorios en alguna de sus partes de forma crónica. Las más comunes son la Colitis Ulcerosa y la Enfermedad de Crohn.

La enfermedad de Crohn se caracteriza por una inflamación de cualquier parte del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano. Generalmente las zonas más afectadas son el final del intestino delgado (íleon) y el principio del intestino grueso (ciego), aunque también puede verse afectado el intestino grueso (colitis) y el delgado (enteritis). En esta inflamación los síntomas suelen presentarse en forma de brotes, a veces no aparecen síntomas pero la patología sigue estando presente. Durante los brotes los síntomas más frecuentes son diarrea, a veces con sangrado, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio y fiebre. La duración de los brotes suele ser de entre 2-4 semanas. En ocasiones, la zona anal se puede ver afectada con la aparición de abscesos y fístulas con expulsión de pus por orificios alrededor del ano. Cuando la enfermedad no está controlada se pueden dar casos de perforación intestinal y abscesos en el abdomen, en los que es estrictamente necesaria la cirugía.

La colitis ulcerosa se caracterizada por una inflamación de las paredes del intestino grueso que provoca unas pequeñas úlceras que son las causantes del dolor. La colitis ulcerosa puede afectar a una

parte de intestino grueso más o menos extensa (proctitis, proctosigmoiditis, colitis izquierda, colitis extensa), o bien a todo el colon (pancolitis). Al igual que en la Enfermedad de Crohn, los síntomas aparecen en brotes que se alternan con fases de inactividad. La gravedad y la tipología de los síntomas dependen de lo afectado que esté el intestino grueso. Los más comunes son diarreas a veces acompañadas con sangre, moco y pus, dolor abdominal, tenesmos que es la sensación continua de hacer una deposición, urgencia a la hora de hacer deposiciones y, ocasionalmente, nauseas y vómitos.

Una enfermedad que muestra síntomas tanto de la colitis ulcerosa como de la enfermedad de Crohn es la colitis indeterminada, según su evolución puede convertirse en una colitis ulcerosa o Enfermedad de Crohn. Otras menos conocidas son la colitis colágena y linfocítica se caracterizan por inflamación del colon que provoca una diarrea crónica y acuosa. Se llama colitis colágena ya que al realizar la biopsia intestinal se ve una proporción aumentada de colágeno presente en el revestimiento interior del colon. Y linfocítica cuando hay un elevado incremento de linfocitos en la mucosa del colon. Tanto la colitis colágena como la linfocítica presentan colonoscopias normales y sólo se detectan anormalidades patógenas en biopsias.

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal afecta por igual a hombres y mujeres. Puede presentarse en cualquier etapa de la vida, sin embargo el diagnóstico se hace más habitualmente en pacientes de entre 20 y los 40 años. Además, según los últimos datos presentados por la Organización Europea de Crohn y Colitis y la Federación Europea de Crohn y Colitis Ulcerosa, en España la incidencia de esta enfermedad ha aumentado un 200% en menores de 18 años.

Otra enfermedad relaciona con el desequilibrio de la microbiota es la infección por *C. difficile*. La ICD es una de las principales infecciones asociadas a antibioterapia prolongada. Se trata de una bacteria grampositiva, anaerobia estricta y formadora de esporas. El cuadro clínico de ICD puede ir desde una diarrea leve y auto limitada hasta una colitis pseudomembranosa. Durante la última década, se ha experimentado un incremento de la incidencia, con mayores tasas de mortalidad, recurrencia y casos graves. La proliferación de *C. difficile* se inicia cuando hay un desequilibrio de microbiota favoreciendo su supervivencia y producción de esporas (Barra-Carrasco J., et al., 2014). El desequilibrio de la microbiota es causado por factores tanto intrínsecos como extrínsecos favoreciendo así la ICD:

Factores intrínsecos:

- Edad: En personas mayores de 65 años tienen mayor riesgo de padecer ICD, se debe a una asociación multifactorial.
- El sistema inmune: La respuesta de cada tiene persona ante las toxinas A y B.
- El aumento de la co- morbilidad se ha asociado con la ICD por su mayor contacto con la asistencia sanitaria y la necesidad de hospitalización. En pacientes con enfermedad renal crónica la necesidad de hemodiálisis se ha identificado como factor de riesgo de ICD.

Factores extrínsecos:

- Tratamiento antimicrobiano: El tratamiento antimicrobiano es el factor de mayor riesgo de ICD. Los meta – análisis sobre el uso de antimicrobianos mostraron una asociación estadísticamente significativa, tanto con la diarrea como con el estado del portador. En otros estudios se observo que tanto la duración como el uso de antimicrobianos parecen tener una asociación estadísticamente significativa con la diarrea por *C. difficile*.
- Tratamiento inmunopresor: La inmunopresión está asociada con mayor riesgo de ICD, especialmente en pacientes con quimioterapia y trasplante de órganos.
- El elevado consumo de analgésicos opioides se asocio con mayor riesgo de ICD.
- Los hospitales y residencias de mayores son un gran factor de riesgo. Los trabajadores sanitarios son portadores asintomáticos, lo contrario ocurre con los pacientes.
- El tipo de cepa de *C. difficile*: algunas cepas presenta mayor virulencia que otras asociándose así con mayor gravedad y recurrencia, (Pérez M., et al., 2013) la cepa NAP1/BI/ 027 es hiperproductora de toxinas presentando un incremente en la producción de toxinas A y B de 16 a 20 veces superior al resto de cepas (Pérez M., et al 201; Barra-Carrasco J. et al., 2014; Hernández-Rocha C. et al., 2014).

Muchos factores de riesgo se encuentran en pacientes críticos que ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La exposición a antimicrobianos y disminución de la acidez gástrica son intervenciones rutinarias que se dan en la unidad, la nutrición enteral es otra práctica común que se ha identificado como un posible factor que contribuye a la ICD, puede aumenta el riesgo desde 8 a 20% de adquirir *C. difficile* y desde 1 a 9% de desarrollar ICD.

La ICD causa un amplio espectro de síntomas desde cuadros leves de diarrea hasta formas muy graves con perforación colónica y megacolon tóxico. La mayoría de los pacientes tiene un antecedente de exposición a antimicrobianos en las semanas previas. El comienzo de los síntomas varía desde 1 día hasta 10 semanas tras la exposición aunque la mayoría se manifiestan entre los 3 y 7 primeros días. Las principales manifestaciones clínicas son principalmente a nivel del colon, pueden observarse manifestaciones extra-colónicas pero son menos frecuentes (Pérez M. et al., 2013).

Las formas de esta infección varían en función de la gravedad, los más frecuentes son diarrea con o sin sangrado, dolor abdominal, nauseas y algunos más graves como el aumento de leucocitos y creatinina, disminución de albúmina, fiebre e hipotensión arterial incluso se puede presentar cuadros de diarrea grave acompañados de íleo paralítico, megacolon tóxico y peritonitis (Pérez M., et al, 2013).

Según el estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) que se realizo, muestra que ha aumentado la prevalencia de ICD entre 1999-2007 de 3.9 a 12,2 casos/ 10.000 pacientes hospitalizados (Pérez M.et al., 2013).

También se ha visto que la microbiota intestinal está relacionada con la regulación del peso corporal y las enfermedades asociadas a la obesidad, dada su influencia en las funciones metabólicas e inmunológicas del hospedador (Jayasinghe TN. et al., 2016). Los desequilibrios en el ecosistema intestinal disbiosis y la endotoxemia pueden ser factores inflamatorios responsables del desarrollo de resistencia a la insulina y del aumento del peso corporal. Hay varios factores causales que contribuyen al desarrollo de la obesidad incluyendo la genética, los bajos niveles de actividad física, la mala alimentación y otros comportamientos no saludables. La obesidad es un factor de riesgo importante para la diabetes, la hipertensión y síndrome metabólico (Jayasinghe TN. et al., 2016). La microbiota intestinal y su efecto en la obesidad son debido a las actividades metabólicas de las bacterias como capacidad de extraer energía a partir de los alimentos, metabolismo de los ácidos grasos y regulación de los depósitos corporales de tejido adiposo. Existen 3 mecanismos implicados en el almacenamiento de calorías en forma de grasa. El primer mecanismo incluye las funciones metabólicas mediante la fermentación de carbohidratos complejos que el hombre no puede degradar, como productos del metabolismo se producen ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como acetato, propionato y butirato. Los AGCC tienen diferentes funciones; como fuente de energía en las células epiteliales del intestino grueso e intervienen en los procesos de gluconeogénesis y lipogénesis en hepatocitos, colonocitos y adipocitos. También, actúan como moléculas de señalización que estimulan efectos antiinflamatorios, anti-tumorales y regulan la expresión de hormonas como leptina y péptido YY, encargadas de la regulación del apetito y el metabolismo de la energía en los adipocitos. En el segundo mecanismo, la microbiota intestinal suprime el factor de ayuno inducido por adipocitos cuya función es inhibir la lipoproteína lipasa (LPL). Al existir un aumento de LPL se favorece la velocidad de absorción de ácidos grasos que se van a depositar en músculo y tejido adiposo. El tercer mecanismo está dado por la proteína kinasa AMP (AMPK), que funciona como un indicador de combustible al controlar el estado de energía celular. Su actividad es regulada por las hormonas leptina y adiponectina, la falta de oxígeno, ejercicio y por bajos niveles de glucosa. La microbiota intestinal suprime el AMPK y favorece la acumulación de ácidos grasos de cadena larga en las células del colon, hígado y tejido adiposo (Montserrat S. et al., 2014).

En función de la relación establecida entre la obesidad, el metabolismo, la inmunidad y la microbiota intestinal, el uso de estrategias dietéticas destinadas a modular la composición de la microbiota se ha propuesto como medio para controlar los trastornos metabólicos de forma más eficaz. La mayoría de los estudios al respecto se basan en la administración de prebióticos y probióticos (Magdalena M. et al., 2011). Los primeros son principalmente hidratos de carbono no-digestibles (fibras dietéticas solubles) cuya fermentación en el colon estimula el crecimiento de microorganismos y la actividad metabólica de las bacterias beneficiosas (bifidobacterias y lactobacilos principalmente) (Morales P. et al.,2010) mientras que los segundos son una preparación o producto que contiene microorganismos definidos, viables y en cantidades suficientes, que modulan la microbiota en uno de los

compartimentos del huésped y ejercen efectos beneficios sobre la salud (Magdalena M. et al., 2011). Estos microorganismos no colonizan permanecen en el intestino y tienen la capacidad de mantenerse vivos a lo largo de todo el trayecto del tubo digestivo, es decir son resistentes a la acidez gástrica, a las enzimas intestinales y a las sales biliares. Tanto los prebióticos como los probióticos pueden ser considerados como herramientas útiles para mantener el equilibrio de la microbiota intestinal a través del manejo de la dieta del individuo (Morales P.et al., 2010).

Se pretende por tanto, la identificación de nuevos factores implicados en la regulación del balance energético es fundamental a fin de desarrollar estrategias de intervención más eficientes para controlar la obesidad y las enfermedades asociadas.

Un primer estudio se realizo en ratones genéticamente obesos, en el cual se observo que había un aumento de *Firmicutes* que son proinflamatorias y propicias a la obesidad y una disminución de *Bacteroides* que protegen de la obesidad (Jayasinghe TN. et al., 2016). En otros estudios sobre la microbiota llevado a cabo en adultos obesos, tras llevar una dieta hipocalórica e incrementar su actividad física se modifico la composición de la microbiota, aumentando el género *Bacteroides.* Los mismo ocurrió en un estudio posterior con adolescentes obesos sometidos a un tratamiento multidisciplinario para combatir la obesidad basado en una dieta con restricción calórica y a un aumento de la actividad física, también han confirmado la existencia de una relación entre la composición de la microbiota intestinal y el peso corporal. La proporción relativa de los grupos *Clostridium histolyticum, Clostridium lituseburense y Eubacterium rectale-C. coccoides* se redujo, mientras que la de los grupos *Bacteroides-Prevotella y Lactobacillus* aumentó tras la intervención en los individuos que experimentaron una reducción significativa de peso. En otro estudio, en los que se ha comparado la microbiota de gemelos obesos y delgados, también se ha asociado una menor proporción de *Bacteroidetes.*

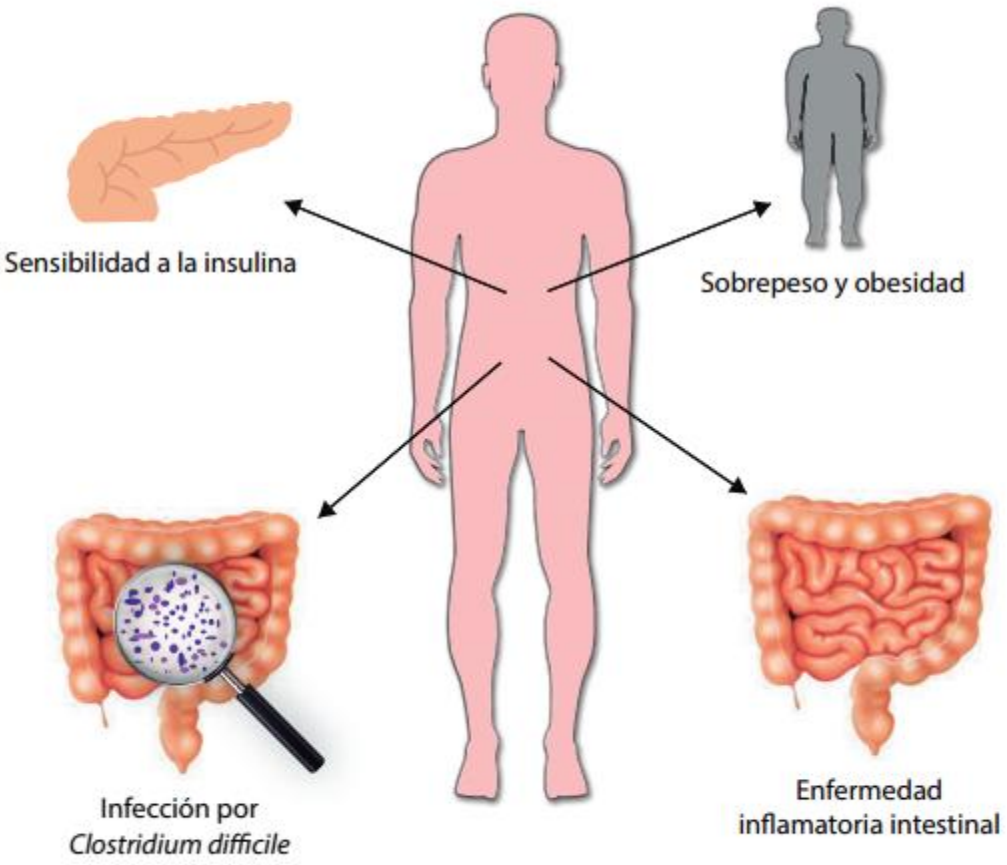
Estos estudios han demostrado que las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal están asociadas a la obesidad. La microbiota está alterada en las personas obesas en comparación con las delgadas. A pesar de que las relaciones causa-efecto entre la microbiota intestinal y la obesidad no están todavía bien definidas, la manipulación intencionada de la microbiota intestinal a través de la dieta se considera una posible herramienta para revertir o prevenir la obesidad y, en particular, las enfermedades metabólicas asociadas (Sanz Y. et al., 2009)

Recientemente la Asociación Médica de Estados Unidos ha considerado la obesidad con una enfermedad debido a que la padecen más del 33% de la población adulta (población a partir de los 20 años) según Organización Mundial de la Salud en 2014 se prevé que este porcentaje aumente hasta el 57,8%.

La obesidad se relaciona con las enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2 y de la misma manera se correlaciona con la microbiota intestinal. Los pacientes con diabetes tipo 2 han reducido la concentración de bacterias productoras de butirato. Estos pacientes también muestran un aumento de β *Proteobacteris* y reducción de los niveles de *Clostridia (Firmicutes)* en comparación con sujetos sanos. (Jayasinghe TN. et al., 2016).

Con estas observaciones, es evidente que la manipulación de la composición microbioma puede representar un nuevo enfoque para estas enfermedades (Figura 1). Un tratamiento que se ha empleado recientemente en algunas de estas enfermedades es el trasplante microbiota fecal (TFM) que permite revertir la disbiosis, aunque en la obesidad y resistencia a insulina aun se tienen que llevar más estudios para concluir el tratamiento.

Figura 1: Enfermedades relacionadas con el desequilibrio de la microbiota.



Objetivos

Analizar la técnica de trasplante de heces para instaurar la microbiota intestinal, así como su futuro en el tratamiento de distintas enfermedades.

Objetivos específicos:

- Conocer las vías de administración más habituales y eficaces.
- Conocer los criterios de selección de donantes.
- Conocer la aplicación de esta técnica en el tratamiento en distintas enfermedades
- Conocer la aplicación de esta técnica en nuestro entorno.
- Analizar las ventajas e inconvenientes del tratamiento

Material y métodos

Con la finalidad de alcanzar el objetivo de este trabajo se realizo una revisión bibliográfica centrada en artículos científicos publicados en los últimos años. Se han consultado diferentes bases de datos como Pub Med, Science direct, Scielo, Revista médica chilena, también se consultaron algunas páginas web como SOCHOB (Sociedad Chilena de Obesidad), no solo se obtuvo información internacional si no que también se revisaron algunas páginas de ámbito nacional como CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas), Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE)

La estrategia de búsqueda que se ha llevado a cabo para identificar los artículos relaciones con el tema de esta revisión fueron introducir palabras clave como``microbiome fecal transplant´´ y se obtuvieron 549 resultados. Posteriormente se han introducido límites en la búsqueda como:

- La fecha de publicación no fuera superior a 5 años.
- El estudio o intervención se haya realizado en humanos
- Idioma preferiblemente inglés o español

Tras esta búsqueda se obtuvieron 92 resultados en ingles. En primer lugar se analizaron revisiones sistemáticas y posteriormente estudios.

Resultados y Discusión

La microbiota juega un papel fundamental en la patogénesis de algunas enfermedades como la EII y la ICD. Aunque en primer lugar suelen utilizarse los tratamientos antibacterianos se ha visto que dado que están relacionados con la disbiosis de la microbiota esta se podría revertir mediante TMF (Pérez M. et al., 201; Barra-Carrasco J.et al., 2014; Hernández-Rocha C. et al., 2014).

El TMF consiste en la introducción de una suspensión de materia fecal de un donante sano (debidamente procesada y preparada) en el tracto gastrointestinal del paciente, con el fin de manipular la composición de la microbiota y contribuir al tratamiento (García-García-de-Paredes A. et al., 2015), numerosos estudios han publicado la efectividad y seguridad de esta técnica (Espinosa R. et al., 2014) este tratamiento conlleva pasos previos muy importantes e imprescindibles como es la selección de pacientes, la preparación de las heces y la selección de la vía de administración.

Hasta la fecha, el TMF se ha llevado a cabo principalmente en pacientes con infección por *C. difficile* sobre todo en la diarrea refractaria. Posteriormente, TMF se utiliza para tratar a pacientes con EII complicados por ICD. A partir de ahí, TMF se utiliza para tratar a los pacientes sólo con enfermedad inflamatoria intestinal (Smits LP. et al., 2013).

4.1. Selección de donantes:

Los donantes sanos son generalmente familiares o personas cercanas a los pacientes. (Ganc AJ. et al., 2015). Esta terapia no queda excluida del riesgo de transmitir otras enfermedades. Por lo tanto es importante hacer un cribado y una selección de los donantes para evitar transmitir nuevas enfermedades a los receptores. A la mayoría de los donantes se les hacen preguntas sobre sus viajes, actividad sexual, operaciones, trasfusiones de sangre y otros factores de riesgo que pueden incrementar el riesgo de trasmitir una enfermedad. Además deben someterse a una historia familiar de enfermedades autoinmunes y metabólicas, así como tumores malignos. Una vez que se selecciona un donante, la sangre y la muestra de heces deben ser examinadas para verificar que no hay patógenos. En una revisión sistemática de 317 pacientes con ICD recurrente y colitis pseudomembranosa, se afirma que la tasa de curación era mayor en aquellos pacientes que tenían una relación entre sus donantes (93%) y en cambio los que no guardaban ninguna relación la tasa de curación[1] había sido menor (84%) (Smits LP. et al., 2013). Que la tasa de curación sea algo mayor puede deberse a que los donantes viven en el mismo hogar y se puede minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, ya que, en teoría, ya comparten la mayor parte de las especies microbianas (Cohen NA. et al., 2015). En la tabla 3, se puede observar que el trasplante de las heces procede normalmente de personas genéticamente relacionadas.

[1] Tasa de curación definida como ausencia de diarrea, dolor abdominal y estudios microbiológicos negativos para *C.difficile.*

Se observó que la diferencia de sexos no influía en la cura no hubo diferencias significativas en la tasas de curación cuando los donantes eran de sexo diferente (Smits PL et al., 2013).

Varios autores han establecido los criterios para seleccionar los donantes de TMF. (Owens C. et al., 2013; Cohen NA. et al., 2015):

- No padezcan enfermedades contagiosas conocidas
- No haber tomado antibióticos los últimos tres meses
- Sin antecedentes de diarrea
- No tener antecedentes de un trastorno inmunitario
- No tener agentes inmunopresores
- No tener antecedentes de enfermedades inflamatorias
- Sin antecedentes de enfermedades oncológicas
- No haber consumido drogas por vía intravenosa, relaciones sexuales sin protección, tatuajes, piercing (6 meses)
- Aunque no hay contraindicaciones estrictas a las elegibilidad de los donantes, los siguientes elementos son apropiados para considerar con respecto a la exclusión de un donante.
    - Diabetes mellitus tipo II o síndrome metabólico
    - Historia de haber sufrido una cirugía gastrointestinal
    - Síndromes de dolor crónico
    - Trastornos de sistema inmune
    - Enfermedad atópicas: eczema, asma trastornos de tracto gastrointestinal.

4.2. Preparación de las heces de los donantes

Hay diferentes métodos de preparación de las muestras, la mayoría de los protocolos siguen pasos muy similares. Una vez que se ha seleccionado el donante y ha donado la deposición se recomienda que el tiempo transcurrido entre donación e infusión sea menor de 6 h si es posible y nunca mayor de 24 - 36 h, algunos autores incluyen en su protocolo de actuación la administración de un laxante osmótico la noche previa a la donación (García-García-de-Paredes A. et al., 2015). En la tabla 4 de detalla cual ha sido la cantidad de muestra para cada caso. Posteriormente, estos mismos autores demostraron que la microbiota no parece alterarse por el proceso de congelación, mediante el uso de un crioprotector añadido a la suspensión de heces para almacenarlas durante 1-8 semanas a −80ºC hasta su utilización. El abordaje del TMF con heces congeladas conlleva una serie de ventajas como 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. (García-García-de-Paredes A. et al., 2015; Cohen NA. et al., 2015: Smits LP. et al., 2013).

Recientemente, se publicó un artículo que afirmaba que no existen diferencias en el uso material fecal congelada en comparación con fresca, siendo los porcentajes de resolución de la diarrea muy similares: 83.5% para el grupo de TMF congelada y 85.1% para el grupo de TMF con heces frescas (Lee C. et al 2016).

El protocolo incluye los siguientes pasos:

1. Se diluyen 50 – 100 gramos de heces en 500 ml de una solución salina o agua para conseguir una mezcla homogénea líquida. El suero salino fisiológico 0,9% el más utilizado, seguido por el agua. El volumen de diluyente puede variar entre 50 y 500 cc. 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% (García-García-de-Paredes A et al 2015; Smits LP. et al., 2013)
2. Para preparar la solución, las heces y el diluyente deben homogeneizarse hasta alcanzar consistencia líquida y posteriormente debe filtrarse la solución obtenida para eliminar la mayor cantidad posible de productos residuales (García-García-de-Paredes A. et al., 2015; Smits LP. et al., 2013)
3. Se requiere una preparación intestinal para limpiar el intestino y reducir la microbiota huésped anormal y permitir la implantación más efectiva de microbiota de donantes. Se suele llevar a cabo con sustancias como polietilenglicol (Villatoro – Villar M. et al., 2015).
4. 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, nasoduodenal, nasoyeyunal o colonoscopia.
5. El volumen de solución que se administra al paciente puede ser entre 200 y 500 cc. Una revisión sistemática sobre infección recurrente por *C. difficile* en 317 pacientes se observo que a mayor volumen administrado mayor tasa de curación (97% cuando se administraban > 500 cc frente a 80% cuando se administraban < 200 cc) (García-García-de-Paredes A. et al., 2015).

4.3. Vías de administración

El TMF puede llevarse a cabo por diferentes vías por el tracto gastrointestinal superior (sonda nasogástrica, nasoduodenal, nasoyeyunal, endoscopia) o por el tracto gastrointestinal inferior (colonoscopia y enema). En la mayoría de los artículos revisados el método de mayor efectividad es mediante enema o colonoscopia. Las limitaciones de infusión nasoduodenal incluyen la renuencia del paciente, el riesgo de vómitos, riesgo de aspiración y la introducción de la microbiota intestinal inferior en el tracto gastrointestinal superior que no es fisiológica y puede perturbar el equilibrio microbiano local. En contraste, la administración colonoscópica permite la evaluación directa de la mucosa del colon, la gravedad de la enfermedad y la exclusión de otra patología coexistente, además permite la preparación del intestino ``lavado´´ de la microbiota del huésped y facilitar la ``implantación´´ de la microbiota de donante pero este método requieren sedación, mayores costes y es mas invasivo que el anterior y por último, el enema también presenta ventajas como su bajo coste, alta efectividad y seguridad (Cohen NA. et al., 2015; Villatoro – Villar M. et al., 2015). Como se puede ver en la Tabla 1, después de recopilar todos los casos revisados la técnica más utilizada es por el tracto gastrointestinal inferior.

En términos de resultados, según el autor Cohen NA, concluyó que la tasa de éxito en el caso de enema fue de 95%, en colonoscopia del 89% y 76% en el tracto gastrointestinal superior, estos porcentajes fueron algo diferentes según Rossen NG. que afirma que las tasas de éxito para cada vía son: 88,5%, 89,4% y 84,2%. Ambos consideran que la vía más efectiva es la colonocscopia a través del tracto gastrointestinal inferior.

Además se había realizado un estudio en que se combinaban dos vías de administración combinando la parte superior e inferior del tracto gastrointestinal, concretamente a nivel de yeyuno y colón y se mostró una tasa de repuesta de 100% (Dutta SK. et al., 2014).

Tabla 1: Aplicación de la técnica de TMF teniendo en cuenta la enfermedad tratada y la vía de administración

Nº de casos	Vía de administración	Enfermedad
15	Vía gastrointestinal superior endoscopia	Diarrea recurrente por *Clostridium Difficile*
9	Enemas	Diarrea recurrente por *Clostridium difficile*
23	Colonoscopia	Diarrea recurrente por *Clostridium difficile*
5	Vía gastrointestinal superior endoscopia	Enfermedades inflamatorias del intestino
3	Colonoscopia	Enfermedades inflamatorias del intestino
3	Enemas	Enfermedades inflamatorias del intestino

4.4. Número de trasplantes necesarios

El número o la frecuencia de trasplantes de la microbiota para conseguir el éxito terapéutico es variable debido a que puede depender de cada paciente o si se ha administrado con poca muestra. Algunos estudios han demostrado que un TMF es eficaz para tratar la ICD, en cambio en otros es necesaria más de una administración. En la Revista Española de Enfermedades Digestivas se publicó un estudio unicentro con 6 pacientes, 5 de los cuales alcanzaron la resolución de la diarrea con un solo TMF, mientras que un pacientes necesito tres TMF para lograrlo, esto supone un éxito global de la técnica. Lo mismo ocurrió en un caso clínico que fue necesario repetir el TMF tres veces para conseguir curación total (Villatoro- villar M. et al 2015).

4.5. Enfermedades en las que se utiliza TMF

4.5.1. Infección por *Clostridium difficile*

La ICD inicialmente es tratada mediante un tratamiento farmacológico, los más utilizados son metradonidazol y vancomicina ambos son antibióticos cuya finalidad es eliminar las bacterias patógenas intestino, la dosis y la forma de administración de los fármacos depende de la gravedad de la infección, según una revisión sistemática se observó que las respuestas de ambos tratamientos fueron similares para la ICD leve (90% vs 98%), en cambio, para la ICD grave se vio que la respuesta era mayor en el tratamiento con vancomicina frente a metronidazol (97 vs 76%) (Hernandez- Rocha C.

et al 2014), por lo que se recomienda utilizar como primera opción vancomicina para ICD grave, la tabla 2 se observa cuales son las pautas habituales de tratamiento.

En el 2011 entra en vigor la fidaxomicina, un antibiótico bactericida con pobre absorción intestinal y con actividad contra bacterias grampositivas, fue aprobada por la *Food Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de ICD. Este es un análogo de vancomicina, es menos utilizado debido a que su coste y la tasa de curación son similares para la ICD leve, en cambio es algo mayor para la ICD grave.

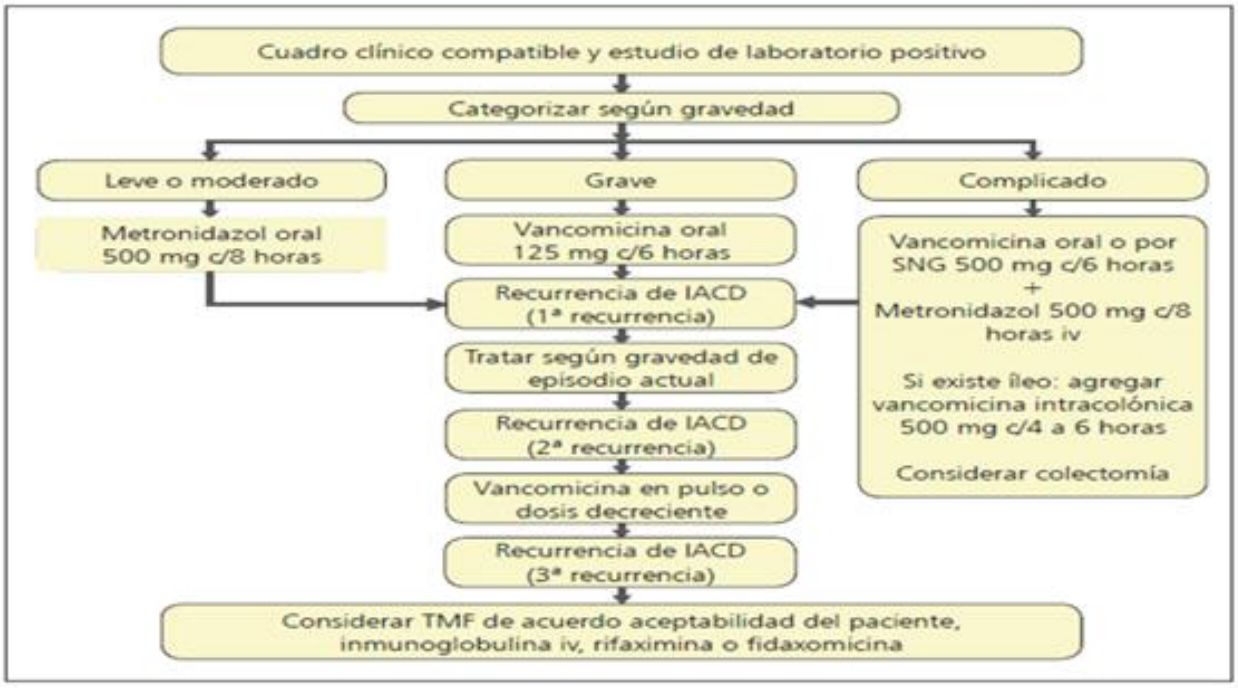
Tabla 2: Esquema terapéutico de la infección por *C. difficile* (Perez A. et al 2013).

Infección leve-moderada: • Metronidazol 500 mg/8 h oral durante 10-14 días • Vancomicina 125 mg/6 h oral durante 10-14 días • Teicoplanina 100 mg/12 h oral durante 10-14 días
Infección grave: • Vancomicina 125 mg/6 h oral durante 10-14 días
Si la evolución no es favorable: • Vancomicina 500 mg/6 h oral asociado a metronidazol 500 mg/8 h iv • Fidaxomicina 200 mg/12 h oral durante 10 días, especialmente si no se ha podido retirar el tratamiento antimicrobiano asociado a la ICD
En presencia de íleo o intolerancia a vía oral: • Vancomicina en enema de retención 500 mg en 100 ml de solución salina fisiológica (NaCl 9‰) a intervalos de 6 h por vía rectal
Primera recurrencia: • Repetir el primer tratamiento Segunda recurrencia: • Tratamiento prolongado decreciente de vancomicina oral 125 mg/6 h 2 semanas, 125 mg/12 h 1 sem, 125 mg/24 h 1 sem, 125 mg/48 h 1 sem y 125 mg/72 h 2 sem • Fidaxomicina 200 mg/12 h oral durante 10 días

Dos estudios compararon la eficacia de fidaxomicina frente a vancomicina para el tratamiento ICD leve y observaron que la tasa de curación y de recurrencia era significativamente mejor en el tratamiento con fidaxomicina (Pérez A. et al., 2012).

Después del tratamiento inicial un 20% de los pacientes vuelven a sufrir ICD, siendo su carácter recurrente el principal problema en clínica. El desarrollo de las recurrencias aumenta después de cada episodio de ICD entre un 40-60%, un episodio recurrente de la ICD puede ser resultado de la erradicación incompleta de la cepa y sus esporas o podría reflejar la reinfección con una nueva cepa patógena (Espinosa R. et al., 2014). Uno de los tratamientos más prometedores es TMF que ha demostrado hasta el 90% eficacia en la erradicación de la ICD y recientemente fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) EEUU (Cohen N. et al 2015), habiéndose demostrado que es mucho más eficaz que el tratamiento mediante antibióticos. Por lo que el manejo de esta infección se ha visto modificado como podemos ver en la tabla 3.

Tabla 3: Resumen de manejo de la infección por *C. difficile* durante el primer episodio y recurrencias (Hernández - Rochas C. et al., 2012)



SNG: Sonda nasogástrica TMF: Trasplante de la microbiota fecal IV: Intravenosa.

El TMF es más utilizado para pacientes con ICD recurrente que han recibido un fuerte tratamiento antibiótico que ha provocado disbiosis. Varios autores afirman que la microbiota intestinal sufre un grave desequilibrio disminuyendo *Bacteroides* y aumentando *Firmicutes* en comparación con los sujetos sanos. El tratamiento antibiótico que utiliza metronidazol y vancomicina no erradica *C. difficile* en una gran proporción de pacientes y por lo tanto no permite restaurar la microbiota, por el contrario el tratamiento TMF erradica *C. difficile* y reemplaza los componentes minoritarios de la microbiota, tales como *Bacteroides* impidiendo así un crecimiento exponencial de *C. difficile.* (Smits LP. et al., 2013).

Dos revisiones sistemáticas afirman que el TMF puede llegar a curar hasta el 90% de ICD recurrente. Además, se comparo el TMF a nivel del duodeno con el tratamiento antibiótico utilizando vancomicina, siendo más efectivo el primer tratamiento en el 82% de los pacientes frente al 31% del segundo tratamiento (Smits LP. et al., 2013). Uno de los primeros ensayos clínicos en que se utilizo el trasplante de microbiota fecal para la ICD recurrente fue publicado en enero del 2013 y mostró efectividad mayor sobre el tratamiento antibiótico. Otro estudio que se llevo a cabo en EEUU en 27 pacientes para tratar ICD recurrente a través del TMF tuvo una tasa de curación del 100% en este caso la vía de administración fue por vía oral mediante una cápsulas multicapa que en el interior albergaban la materia fecal de los donantes (Cohen N. et al., 2015)

Tras esta revisión, se observó que la tasa de éxito del TMF es mayor que la tasa de éxito del tratamiento convencional, la resolución de diarrea es entre 73 – 100%.

4.5.2 Enfermedad inflamatoria intestinal

El deterioro de la microbiota intestinal juega un papel fundamental en la patogénesis de la EII. Numerosos estudios han demostrado que la EII se asocia con la pérdida de en la riqueza y la diversidad de la microbiota intestinal al comparar con la de sujetos sanos (Kounturek P. et al., 2015). Los pacientes con EII han reducido el números *Firmicutes y Bacteroidetes* y se ha aumento número de *Actinobacteria* y *Proteobacteria*. Sin embargo, no está claro si estas diferencias son la causa o consecuencia del desarrollo de la EII (Jayasinghe TN. et al., 2016).

Para esta enfermedad no hay estudios muy claros, en algunos de ellos se ha visto que el TMF aporta beneficios a la enfermedad y en otros casos no se aprecian cambios. Cuando se asocia ICD a la EII se da un aumento de la gravedad y la mortalidad. El TMF ha resuelto con éxito la ICD recurrente en pacientes con EII observándose una reducción gradual de la gravedad de la enfermedad con una mejora en la respuesta al tratamiento convencional (García-García-de-Paredes A. et al., 2014).

Respecto a la utilidad del TMF para EII se han realizado más estudios en el caso de colitis ulcerosa (CU) a pesar de que los datos son muy heterogéneos indican que se han observado mejoras sintomáticas que oscilan entre un 20% a un 90% (Aracil F. et al 2015). Respecto a la utilidad del TMF en la EII, disponemos de más datos en la colitis ulcerosa que en la enfermedad de Crohn. Para CU resultados son muy heterogéneos con mejorías sintomáticas que oscilan entre un 20 a un 92% por otro lado en otro estudio las tasas de respuestas fueron entre 20 - 60% y como contraposición, en otro estudio dos de cinco pacientes sufrieron un empeoramiento de CU (García-García-de-Paredes A. et al., 2014).

En la enfermedad de Crohn los estudios publicados han sido muy escasos y sin beneficio clínico hasta la fecha (Ferre C. et al., 2015). En un caso clínico tras realizar el TMF para la enfermedad de Cronh se observo mejoría a los 4 meses, sin embargo a los 18 meses el paciente empeoró (García - García de Paredes A. et al., 2014). Por estos motivos, aún es necesario realizar más estudios para verificar los efectos del TMF en las EII.

4.5.3 Sensibilidad a la insulina asociada a la obesidad

Esta enfermedad se ha visto que esta relacionada con el desequilibrio de la microbiota por lo que se realizan estudios para observar si el TMF puede ayudar a mejorar los niveles de insulina. Tras esta revisión solo se han visto 2 estudios.

Uno de ellos se llevo a cabo en 18 sujetos masculinos con síndrome metabólico se observo que había aumentado la sensibilidad periférica de la insulina, la tasa media de desaparición de la glucosa inicial era de 45.3 mmol/kg y la final fue 26.2 mmol/Kg, por lo que hubo un aumento estadísticamente significativo en la sensibilidad a la insulina (Rossen NG. et al., 2015). En otro estudio realizado en el que TMF tenía la característica concreta que la microbiota era procedentes de donantes de con índice de masa corporal menor a 23 se observó que los pacientes trasplantados presentaron una mejoría de la sensibilidad a la insulina a nivel hepático y periférico (Ferre C F et al., 2015).

Dado que la muestra de estos estudios es muy pequeña, se deben estudiar en mayor profundidad antes de su aplicación.

4.5.4 Otras enfermedades

En otras enfermedades que cursaron con disbiosis y en las que puede ser beneficioso el TMF es en el caso de la obesidad y el estreñimiento crónico. Hay estudios que afirman que el TMF aporta beneficios en estos casos aunque se requiere mayor número de estudios que permitan obtener una conclusión.

En la obesidad se ha visto que la microbiota de personas delgadas es diferente a la de personas obesas. En este caso se han llevado varios estudios tanto en personas como en ratones y se ha visto que el TMF puede ser un nuevo enfoque para el tratamiento de esta enfermedad (Jayasinghe TN. et al., 2016).

En el caso de estreñimiento crónico, se ha observado en varios casos que TMF reduce en gran medida el estreñimiento crónico durante el mes después del trasplante, todos los pacientes defecan al día o cada dos días sin ayuda de laxantes. Un estudio realizado con 45 pacientes que padecían estreñimiento crónico severo y que fueron tratados con un cultivo líquido que comprende *Bacteroides*, *Escherichia coli*, y *Lactobacillus, permitió observar que* el 60% que había mejorado la defecación con ausencia de hinchazón y dolor abdominal durante un período de seguimiento, de 9 a 19 meses.

4.6 Efectos secundarios tras TMF

Algunos efectos secundarios que se han descrito son efectos gastrointestinales leves, como malestar abdominal, alteraiones en rtimo intestinal, vómitos y fiebre transitoria que desaparece en dos o tres días tras el trasplante (Gracia - Gracia- de- Paredes A. et al., 2014). En la tabla 4 se representa en detalle el número de casos han desarrollado efectos secundarios.

No se han observado complicaciones ni transmisión de otras enfermedades procedentes del donante.

4.7 Ventajas del TMF

Como actualmente se han dado pocas intervenciones aun no se conocen las ventajas o beneficios a largo plazo, pero este tratamiento ya tiene algunas ventajas como que es un tratamiento factible, de bajo coste, viable, excelente contra *C. difficile*, pocos efectos adversos y menor tasa de recaídas en comparación con el tratamiento antibiótico. Hasta el día de hoy estos son los beneficios que nos aporta esta técnica tan innovadora, pero según muchos estudios esta técnica se podrá aplicar a otras enfermedades.

4.8 Aplicación del TMF en nuestro medio

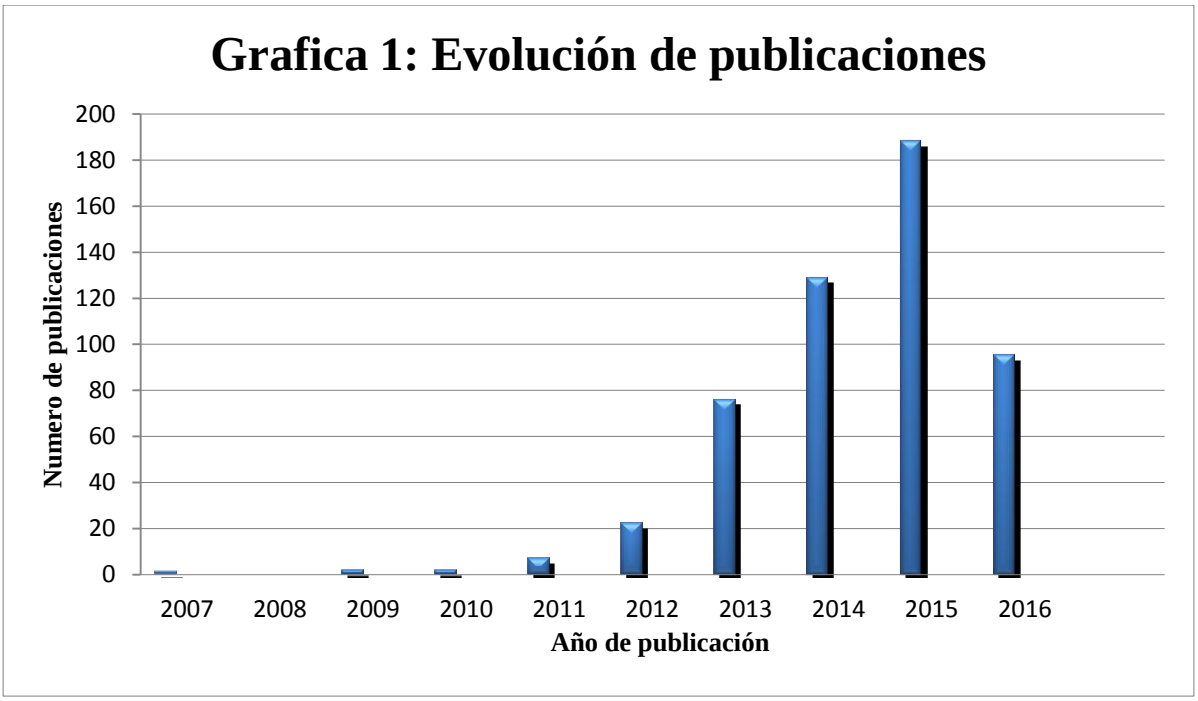
En Aragón, esta técnica es aún novedosa solo se ha llevado a cabo una vez en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa en 2015, se trabaja en resolver algunos problemas asociados con la preparación de las muestras y actualmente se está intentando adaptar un protocolo de TMF. En cambio, en el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid ha llevado este tratamiento a cabo desde el 2015 en 9 pacientes con ICD consiguiendo una tasa de curación 100%. Para todos estos pacientes siguieron el mismo procedimiento, que consistía en:

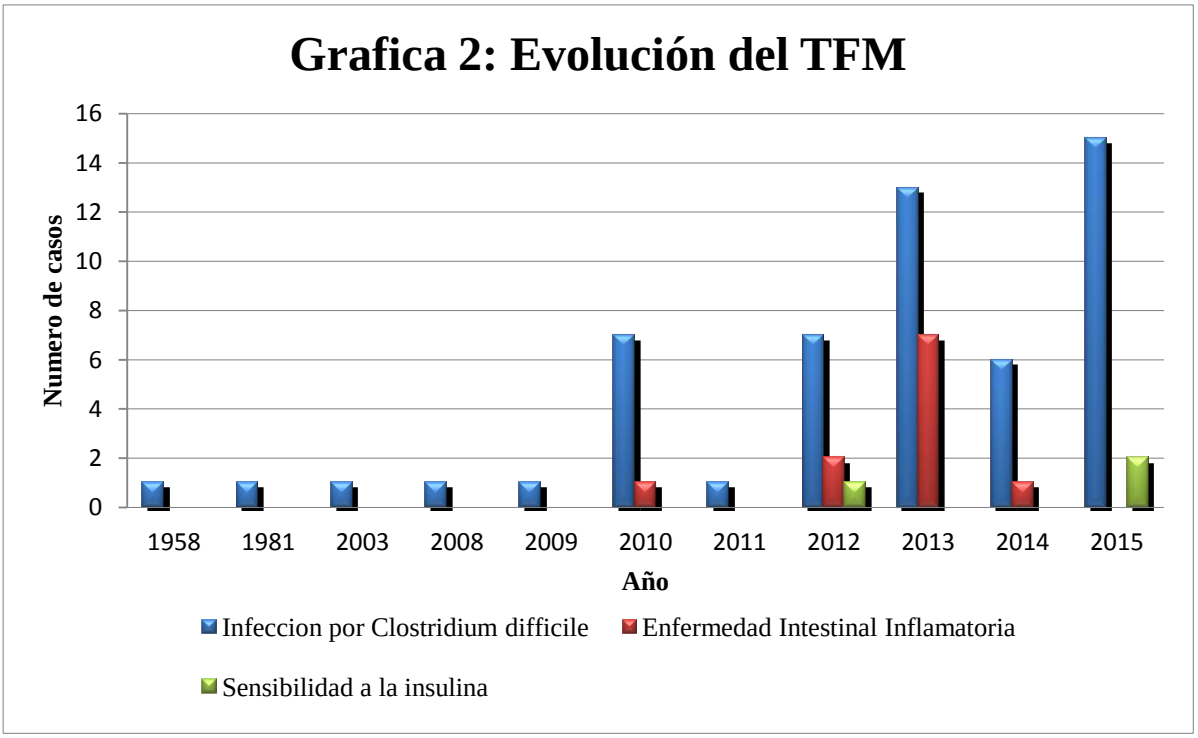
1. Selección del donante genéticamente relacionado, donando una muestra 100gr de heces frescas.
2. Preparación de la muestra: los 100gr de heces se diluían en 500 ml de agua hasta conseguir un líquido totalmente homogéneo que este se filtraba y centrifugaba.
3. El TMF se llevaba a cabo mediante una colonoscopia.

En cada paciente este procedimiento solo se realizó una vez, pero una paciente necesitó un segundo TMF ya que la muestra aportada por el donante era inferior a 100 gr por este motivo se tuvo que repetir el TMF porque los resultados no habían sido los esperados. Ninguno de los pacientes presentó ningún efecto secundario, y únicamente algunos pacientes pasaron de tener diarrea a un estreñimiento puntual. Hoy en día esta técnica se pretende llevar a cabo para EII. Toda esta información la obtuvimos gracias a la Doctora Rosa del Campo del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

4.8 Evolución del TMF

Aunque esta técnica parece muy novedosa se han revisado varios estudios que afirman que la primera evidencia de su uso proviene de China del siglo 4, un doctor en medicina describió el uso de la suspensión fecal humana por vía oral para los pacientes que tenían intoxicación alimentaria o diarrea severa. Sorprendentemente, este produjo resultados positivos. Más tarde, en el siglo 17 un anatomista italiano utilizo TMF en medicina veterinaria. Tras pasar un tiempo su primera aplicación fue en 1958 en los EE.UU. en el que informó de cuatro pacientes con colitis pseudomembranosa (Antes de la identificación de *C. difficile*) que fueron tratados con enemas fecales y los cuatro se vio resolución de sus síntomas. El primer informe de la FMT para una infección CDI fue establecida publicado en 1983 (Cohen N. et al 2015). Finalmente hemos hecho una revisión de cómo esta tema ha evolucionado a lo largo del tiempo (Grafica 1). Por otra parte, hemos revisado el número de casos en que se ha aplicado esta técnica a lo largo del tiempo y que enfermedades (Grafica 2). En ambas graficas se puede observar que 2016 los datos son mínimos debido a que todavía no se han podido publicar resultados.


Grafica 1: Evolución de publicaciones
Numero de publicaciones
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
Año de publicación


Grafica 2: Evolución del TFM
Numero de casos
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1958
1981
2003
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
Año
Infeccion por Clostridium difficile
Enfermedad Intestinal Inflamatoria
Sensibilidad a la insulina

Conclusiones

El TMF ha demostrado ser un tratamiento seguro y eficaz para ICD recurrente. Los efectos adversos de esta terapia son leves y las recaídas escasas por lo que se cree que pasará a ser un tratamiento cada vez mas aplicado.

Los donantes que han sido seleccionados se han sometido a diferentes pruebas para verificar que no son portadores de ningún patógeno que pueda ser transferido al paciente, la mayoría de los donantes son familiares o personas cercanas.

La vía de aplicación puede ser variable, siendo la colonoscopia la más adecuada.

TMF es un tratamiento de bajo coste, factible, viable y eficaz en prácticamente en todos los casos y de ICD. Aunque también se tienen que tener en cuenta los efectos no deseados a largo plazo pero que hoy en día aun no se pueden considerar.

TFM puede ser beneficioso para el tratamiento de otras enfermedades asociado con alteraciones en la microbiota intestinal.

Tabla 4: Datos de interés de estudios y casos revisados

Enfermedad	Año	Personas aplicadas	Vía de Administra-ción	Nº de TMF	Cantidad de heces	Tasa de curación (%)	Donante	Prelavado	Presentan efectos secundarios
ICD recurrente	2013	1	Vía GS	1	69 g en 300cc	100	NS	Ns	Si
ICD recurrente	2014	1	Enemas	3	750cm3	100	G	NS	Si
ICD recurrente	2014	1	Enemas	1	1000ml	100	G	NS	NS
ICD recurrente	2014	1	Colonoscopia	1	150g en500ml	100	G	NS	NO
ICD recurrente	2015	1	Endoscopia	1	NS	100	NS	NS	
ICD recurrente	2015	10	Endoscopia	10	NS	100 1-ICD	NS	NS	NS
ICD	2015	1	Vía GS	1	120ml	100	G	NS	SI
ICD recurrente	2012	1	Colonoscopia	1	480ml	100 - ICD	G	NS	SI
ICD recurrente	2015	1	Colonoscopia	1	160g de heces	100	G	NS	SI
ICD recurrente	2015	1	Colonoscopia	3	1 TMF - 150 g 2 TMF - 100g 3 TMF - 80 g	90	O	NS	SI

ICD recurrente **ICD recurrente asociada a EII**	2015	1 22	Colonoscopia Colonoscopia	1 1-2	120cc y cada 10 min 30 cc NS	NS	NS NS	SI SI	NS SI
Enfermedad de Crohn refractaria	2014	1	Endoscopia	1	NS	No, diarrea	G	NS	SI
ICD recurrente	2014	1	Colonoscopia	1	100 g en 250ml	100% ICD	NS	NS	Si
ICD recurrente	2014	1	Endoscopia	1	80 g en 240 ml	100%	G	NS	NS
ICD recurrente	2014	1	Colonoscopia	2	1 TMF - 30 g en 30ml 2 TMF -250ml	1 TMF – ICD recurrente 2 TMF – 100%	O O	NS	NO
ICD recurrente	2013	1	Endoscopia	1	150ml	100%	G	NS	SI
ICD recurrente	2003	18	Vía GS	1	30g	94%	G y O	NS	NS
ICD recurrente	2010	37	Colonoscopia	1 -2	20 – 30 ml	92	G y O	SI	NS

ICD recurrente	2013	13	NS	1-2	NS	84	NS	NS	NS
ICD recurrente	2013	12	Vía GS y Colonoscopía	NS	NS	92	G y O	NS	NS
ICD recurrente	2013	21	Vía GS y Enema	1-2	NS	95	NS	NS	NS
ICD recurrente	2013	28	NS	1-42	NS	86	NS	NS	NS
ICD recurrente	1981	16	Enema y Vía GS	1	NS	81	H y O	NO	NS
ICD recurrente	2012	77	Colonoscopia	1	NS	91	G, O y H	NS	NS
ICD recurrente	2008	45	Enema	1-3	300 – 500 g	96	G, O y H	NO	NS
ICD recurrente	1958	4	Enema	4	NS	100	O	NO	NS
ICD recurrente	2013	2	Vía GS	1	NS	100	G	NS	NS
ICD recurrente	2013	12	Colonoscopia	1-2	NS	75	O	SI	NS
ICD recurrente	2010	39	Vía GS y Colonoscopia	1	50 – 100 g	73	G, H y O	NO	NS
ICD recurrente	2012	43	Colonoscopia	1-2	50g	86	G, H y O	Si	NS
ICD recurrente	2013	66	NS	1-2	30 cc	78	Ns	NS	NS
ICD recurrente	2012	32	Enema	1-3	NS	69	O	Ns	NS
ICD recurrente	2010	14	Enema	1-2	NS	100	NS	NO	NS

ICD recurrente	2012	26	Colonoscopia	1	NS	92	Ns	SI	NS
ICD recurrente	2013	13	Colonoscopia	1	50 g	50	NS	Ns	NS
ICD recurrente	2009	15	Vía GS	1	30 g	73	O	No	NS
ICD recurrente	2012	70	Colonoscopia	1	20 – 30 ml	94	G, H y O	SI	NS
ICD recurrente	2010	13	Colonoscopia	1	NS	92	NS	NS	NS
ICD recurrente	2010	2	Colonoscopia	1	NS	100	G y H	NS	NS
ICD recurrente	2011	2	Colonoscopia	1	NS	50	G y H	NS	NS
ICD recurrente	2013	17	NS	Ns	NS	94	NS	Ns	NS
ICD recurrente	2013	13	NS	1-5	NS	92	NS	NS	NS
ICD recurrente	2010	19	Colonoscopia	1	NS	95	G, H y O	SI	NS
ICD recurrente	2013	74	Vía GS	1	25 ML	79	O	NO	NS
ICD recurrente	2012	68	Vía GS y Colonoscopia	1	30 – 50g	100	NS	NS	NS
ICD recurrente	2010	7	Enema	1-2	50 ml	100	G y H	NO	NS
Enfermedad Inflamatoria intestinal (EII)	2013	16	Vía GS	1-2	> 50 g	81	G, H y O	SI	NS

EII	2010	12	Colonoscopia	1	NS	100	G y H	NS	NS
EII	2013	12	Vía GS y Colonoscopia	1-2		92	Ns	NS	NS
EII: Colitis Ulcerosa	2013	5	Vía GS y Enema	3		20	O	SI	NS
EII	2013	62	Vía GS o Colonoscopia + Enema (S	1		92	NS	NS	NS
EII con ICD recurrente	2012	16	NS	NS		63	NS	NS	NS
EII	2013	9	Colonoscopia	2-5		56	O	NS	NS
EII	2013	6	Colonoscopia	1		33	O	NS	NS
EII	2013	10	Enema	5		70	G y O	NO	NS
Síndrome metabólico con	2012	4	Vía GS	1		0	NS	Si	NS

Vía GS: Vía Gastrointestinal Superior, NS: No se especifica en el estudio, G: Genéticamente relacionado con el receptor, H: pareja o persona relacionada con el recepto pero no genéticamente relacionado, O: Persona sin ninguna relación.

Bibliografía

1. **Owens C**, Broussard E, and Surawicz C. Fecal microbiota transplantation and donor standardization. Trends in Microbiology. 2013; 21: 9.
2. **Vrieze A**, Groot P, Kootte R, Knaapen M, Van nood E, Nieuwdorp M. Fecal transplant: A safe and sustainable clinical therapy for restoring intestinal microbial balance in human disease?.Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2013; 27:127–137.
3. **Brandt L**. Aroniadis O. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques,
4. indications, and outcomes. Gastrointestinal Endoscopy. 2013; 78: 240 – 249.
5. **Smits LP**. Bouter KC. De Vos W. Borody TJ. Nieuwdorp M. Therapeutic Potential of Fecal Microbiota Transplantation. Gastroenterology.2013;145: 946 – 953.
6. **Villatoro-Villar M**. Rodríguez-González V. Pardo-Pastor AC. Trasplante de microbiota fecal: revisión de la literatura y reporte del primer caso en el Hospital Central Militar. Rev Sanid Milit Mex 2015; 69: 242-248.
7. **Hernández-Rocha C**. Naour S. Álvarez-Lobos M. Paredes-Sabja D. Infecciones causadas por Clostridium difficile: una visión actualizada. Rev Chilena Infectol 2012; 29: 434-445.
8. **Barra-Carrasco J**. Hernández-Rocha C. Ibáñez P. Guzmán-Durán AM. Álvarez-Lobos M. Paredes-Sabja D. Esporas de *Clostridium difficile* y su relevancia en la persistencia y transmisión de la infección. Rev Chilena Infectol 2014; 31: 694-703.
9. **Hernández-Rocha C**. Sufan RT. Plaza-Garrido A. Barra-Carrasco J. Agüero C. Inostroza G. Rendimiento de índices pronósticos en infección asociada a *Clostridium difficile* grave. Análisis retrospectivo en un hospital universitario. Rev Chilena Infectol 2014; 31: 659-665.
10. **Valdovinos-Díaz MA**. Intestinal microbiota in digestive disorders. Probiotics, prebiotics and symbiotics. Revista de Gastroenterología de México. 2013;78: 25-27.
11. **Del Coco V**. Microorganisms conferring beneficial health effects. Rev Argent Microbiol. 2015; 47: 171-173.
12. **Sanz Y**. Santacruz A. Dalmau J. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. Acta Pediatr Esp. 2009; 67: 437-442.
13. **Morales P**. Brignardello J. Gottelan M. La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad. Rev Med Chile 2010; 138: 1020-1027.
14. **Magdalena M.** Silva C. Rozowski J. Gut microbiota: Role in obesity. Rev Chil Nutr 2011; 38: 228-233.
15. **Montserrat S**. Melendez A. Reyes Castillo PA. Chavaro Azaola A. Mayorga L. Impacto de la obesidad en la población y su relación con la microbiota intestinal. Rev Mex Cienc Farm. 2014;45: 45: 1-9.

16. **Jayasinghe TN**. Chiavaroli V. Holland DJ. Cutfieldn WS. O'Sullivan JM. The New Era of Treatment for Obesity and Metabolic Disorders: Evidence and Expectations for Gut Microbiome Transplantation. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2016; 6: 15.
17. **Konturek PC**. Haziri D. Brzozowski T. Hess T. Heyman S. Kwiecien. Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. Journal of physiology and pharmacology.2015; 66:483-491.
18. **Cohen NA**. Ben Ami R. Guzner-Gur H.Santo ME. Halpern Z. Maharshak N. Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile-Associated Diarrhea.IMAJ. 2015;17: 510-514.
19. **Ganc AJ**. Leite R. Mansur S. Frisoli A, Pasternak J. Fecal microbiota transplant by push enteroscopy to treat diarrhea caused by *Clostridium difficile.* einstein. 2015; 13: 338-9.
20. **Pérez M.** Hurtado AI. Couto I. Gutiérrez JM. Seoane L. Suárez JM. Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile.* Rev Chilena Infectol 2013; 30: 165-185.
21. **Rossen NG**. MacDonald JK. M de Vries E. D'Haens GR. M de Vos M, Zoetendal EG. Ponsioen CY. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015 May 7; 21: 5359-5371.
22. **Ferre C.** Aguilera L. Rodríguez de Santiago E. García García de Paredes A. López-Sanromán A. Trasplante de microbiota fecal: algo más que una curiosidad terapéutica. Rev Esp Enferm Dig. 2015; 107: 399-401.
23. **García-García-de-Paredes A.** Rodríguez-de-Santiago E. Aguilera-Castro L. Ferre-Aracil C. López-Sanromán A. Trasplante de microbiota fecal. Gastroenterol Hepatol. 2015;38:123-134.
24. **Allegretti JR**. Korzenik JR Hamilton MJ. Fecal Microbiota Transplantation via Colonoscopy for Recurrent *C. difficile* Infection. HHS Public Access.2015.
25. **Espinoza R.** Quera R. Meyer L. Rivera D. Trasplante de microbiota fecal: primer caso reportado en Chile y revisión de la literatura. Rev Chilena Infectol 2014; 31: 477-482.
26. **Halabe J**.Hoyo I. Trasplante fecal domiciliario en una mujer de la tercera edad. Gaceta Médica de México. 2014;150:106-7.
27. **Brechmann T**.Swol J. Knop-Hammad V. Willert J. Aach M. Cruciger O. Complicated fecal microbiota transplantation in a tetraplegic patient with severe Clostridium difficile infection. *World J Gastroenterol.* 2015; 2: 3736-3740.
28. **Crum-Cianflone NF**. Sullivan E. Ballon-Landa G. Fecal Microbiota Transplantation and Successful Resolution of Multidrug-Resistant-Organism Colonization. Journal of Clinical Microbiology.2015;53:1986-1989.
29. **Dai YX.** Shi CB. Cui BT. Wang M. Ji GZ, Zhang FM. Fecal microbiota transplantation and prednisone for severe eosinophilic gastroenteritis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16368-16371.

30. **Friedman-Moraco RJ**. Mehta AK. Lyon GM. Kraft CS. Fecal Microbiota Transplantation for Refractory *Clostridium difficile* Colitis in Solid Organ Transplant Recipients. HHS Public Access. 2014;2;477- 480.
31. **Gweon TG**. Jin K. Kang D. Soo S. Hoon K. Seong H. A Case of Toxic Megacolon Caused by Clostridium difficile Infection and Treated with Fecal Microbiota Transplantation. 2015; 9:247-250.
32. **Kim JE.** Gweon TG. Dong C. Cho YS. Kim GJ. Kim JY. A case of Clostridium difficile infection complicated by acute respiratory distress syndrome treated with fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12687-12690.
33. **Mandalia A**. Kraft CS. Dhere T. Diverticulitis after Fecal Microbiota Transplant for *C. difficile* Infection.HHS Public Access.2014;109:1956-1957.
34. **Moscoso F.** Simian D. Rivera D. Acuña G. Quera R. Trasplante de microbiota fecal en
35. infección recurrente por *Clostridium difficile*. Experiencia local a partir de un caso clínico. Rev Med Chile 2015; 143: 531-535.
36. **Li Q.** Wang C. Tang C. He Q. Zhao X. Li N. Li J. Successful treatment of severe sepsis and diarrhea after vagotomy utilizing fecal microbiota transplantation: a case report. Critical Care. 2015:19;37.
37. **Zhang FH**. Wang HG. Wang M. Cu BT. Fan ZN. Ji GZ. Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7213-7216.
38. **Dutta SK.** Girotra M. Garg S. Dutta A. Von Rosenvinge. Maddox C. Efficacy of combined jejunal and colonic fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile Infection. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2014; 12: 1572–1576.
39. **Lee CH**. Steiner T. El Petrof. Smieja M. Roscoe D. Nematallah A. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Randomized Clinical Trial. Journal of the American Medical Association.2016;315:142-149.
40. **Valenzuela A.** Trasplante de la microbiota fecal y obesidad. Sociedad Chilena de Obesidad[Internet].2016. Disponible: http://www.sochob.cl/web1/trasplante-de-microbiota-fecal-y-obesidad/
41. **Federación Europea de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa [EFFCA].Belgium. EFFCA. Dispoiblible http://www.efcca.org/**
42. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Austria. https://www.ecco-ibd.eu/.