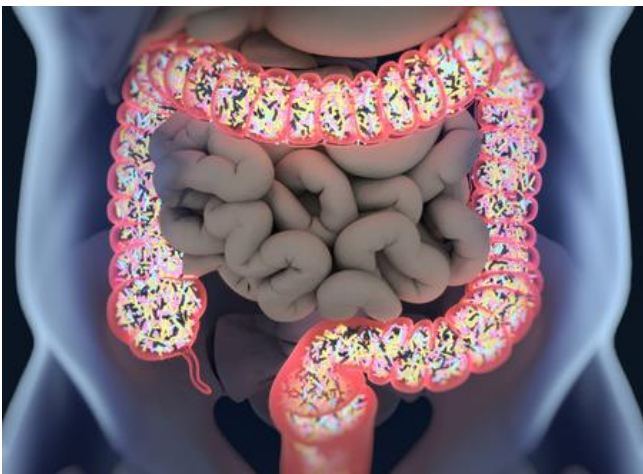


Trasplante de Microbiota Fecal: cuándo y cómo

Laura Gómez Tejero

Facultad de Farmacia - Universidad de Sevilla





Universidad de Sevilla

Doble Grado Farmacia y Óptica y
Optometría

Facultad de Farmacia

Departamento de Microbiología y
Parasitología

Trasplante de Microbiota Fecal: cuándo y cómo

TRABAJO FIN DE GRADO

Trabajo de carácter bibliográfico

Presentado por Laura Gómez Tejero

Tutorizado por Ignacio David Rodríguez Llorente

Sevilla, junio de 2022

1. Resumen

El trasplante de microbiota fecal (FMT) es una técnica que consiste en la transferencia de heces de un donante sano a un receptor enfermo con el fin de restaurar el estado de eubiosis intestinal. En la actualidad, la transferencia de materia fecal se emplea con éxito en el tratamiento de la infección por *Clostridioides (Clostridium) difficile* recurrente, refractaria y grave. Los avances en secuenciación han permitido estudiar la microbiota intestinal en diversas patologías, descubriendo la posible asociación entre la disbiosis y algunas condiciones patológicas. En consecuencia, los estudios que buscan aplicar el FMT en patologías neurológicas, metabólicas e incluso inmunitarias, han aumentado exponencialmente en la última década.

El éxito de la terapia se esconde tras un riguroso proceso de selección de donantes, punto clave para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas y otras condiciones relacionadas con la microbiota intestinal. Las muestras de heces se procesan y a menudo congelan para ser almacenadas hasta su administración en el receptor; la colonoscopia es la vía que más se utiliza para la transferencia de heces debido a su elevada eficacia y baja frecuencia de efectos adversos.

A pesar de ser considerado un tratamiento seguro, el FMT no está exento de efectos adversos; la mayoría son leves, como la diarrea o el dolor abdominal, en cambio, existen otros que, aun siendo de baja frecuencia, son graves, entre ellos las infecciones por microorganismos resistentes a antibióticos. Además, se dispone de poca información acerca de los posibles efectos a largo plazo del FMT.

Palabras claves

Trasplante de microbiota fecal, Microbiota intestinal, *Clostridium difficile*, Indicación FMT

Índice de abreviaturas

AGCC	Ácidos grasos de cadena corta
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ARNr	ARN ribosomal
BLEE	Beta-lactamasas de amplio espectro
CU	Colitis ulcerosa
EC	Enfermedad de Crohn
ECA	Ensayo Controlado Aleatorizado
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
ELA	Esclerosis Lateral Amiotrófica
EM	Esclerosis múltiple
EP	Enfermedad de Parkinson
FDA	Administración de alimentos y medicamentos de EEUU
FMT	Trasplante de microbiota Fecal
ICD	Infección por <i>Clostridioides difficile</i>
ICDr	Infección recurrente por <i>Clostridioides difficile</i>
IMC	Índice de Masa Corporal
IND	Investigational New Drug
LPS	Lipopolisacáridos
MetS	Síndrome Metabólico
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
REec	Registro Español de estudios clínicos
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
SII	Síndrome del intestino irritable
SNC	Sistema Nervioso Central
TEA	Trastorno del espectro autista
Treg	Células T reguladoras
UTMAH	Unidad Transversal para el Estudio del Microbioma Humano
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Índice

1.	Resumen	1
2.	Agradecimientos	4
3.	Introducción	5
3.1.	Microbiota intestinal	5
3.2.	Trasplante de microbiota fecal. Historia.	6
4.	Objetivos de la revisión	9
5.	Metodología	9
6.	Resultados y discusión	10
6.1.	Secuenciación de especies presentes en la microbiota intestinal	10
6.2.	La microbiota intestinal y su relación con distintas patologías.	11
6.3.	Trasplante de microbiota fecal, cambio hacia una microbiota sana	12
6.3.1.	Selección del donante	12
6.3.2.	Recolección, preparación y almacenamiento de las heces	16
6.3.3.	Métodos para el trasplante microbiota fecal	17
6.4.	Indicación Trasplante de microbiota fecal y estudios clínicos	20
6.4.1.	Infección por <i>Clostridium difficile</i>	20
6.4.2.	Estudios clínicos FMT en desórdenes gastrointestinales	22
6.4.3.	Estudios clínicos FMT en desórdenes no gastrointestinales	23
6.5.	Eventos adversos FMT	27
6.6.	Uso del Trasplante de Microbiota Fecal en Europa	29
6.7.	Regulación Trasplante de microbiota Fecal	30
7.	Conclusiones	31
8.	Bibliografía	32

2. Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a mi familia por animarme y apoyarme de forma incondicional durante estos seis años de carrera y a mis compañeros, especialmente a los más próximos, por hacer más fácil y bonito este camino.

Y, por supuesto, dar gracias a la Universidad de Sevilla y en especial, a los profesores de la Facultad de Farmacia por la formación académica brindada. También agradezco a mi tutor Ignacio David Rodríguez Llorente su atención e implicación durante la realización de este Trabajo de Fin de Grado.

3. Introducción

3.1. Microbiota intestinal

El cuerpo humano alberga billones de microorganismos que conforman la denominada microbiota humana. Aunque está compuesta en su mayor parte por bacterias, destacan también otros microorganismos tales como: arqueas, virus incluyendo fagos, hongos entre los que destacan las levaduras, y protozoos. La mayor densidad de estos microorganismos reside en el intestino (**Figura 1**) y aumenta a lo largo del mismo en diversidad, complejidad y volumen (del Campo-Moreno et al., 2018; Lo et al., 2021; Milani et al., 2017).

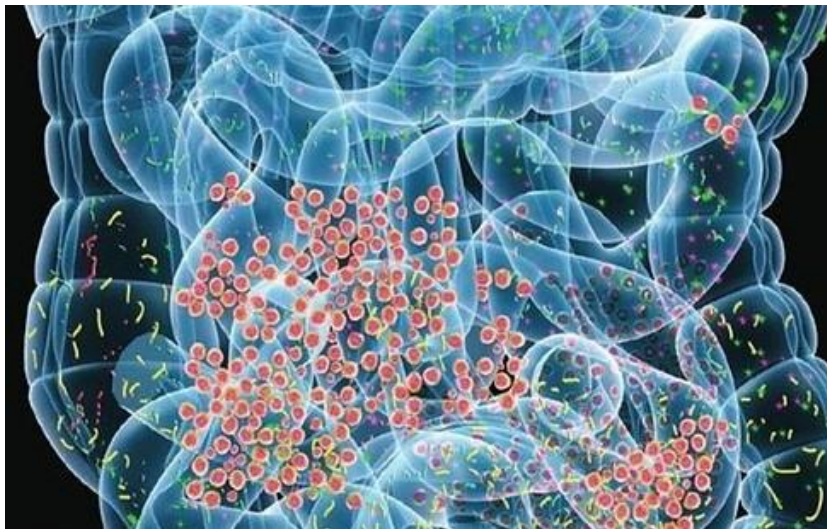


Figura 1: Microbiota intestinal. Fuente: Allergy therapeutics.

La relación entre el ser humano y su microbiota intestinal es claramente de simbiosis; los microorganismos presentes en el intestino desempeñan un importante papel en el mantenimiento de la salud del ser humano, pues están involucrados en procesos como maduración tisular, absorción de nutrientes, producción de vitaminas, metabolismo de fármacos o regulación y estimulación del sistema inmune, mientras que el intestino del ser humano les proporciona un medio donde crecer y los nutrientes necesarios para su supervivencia. Asimismo, los microorganismos que habitan el tracto intestinal compiten con los microorganismos procedentes del medio externo con el objetivo de evitar la colonización y así asegurar su supervivencia (Illiano et al., 2020; Ser et al., 2021).

Hasta hace poco se pensaba que la primera exposición del ser humano a los microorganismos que conforman su microbiota intestinal tenía lugar en el momento del nacimiento. No obstante, existen evidencias científicas acerca de que la placenta, el cordón

umbilical y el líquido amniótico no son estériles. Si bien es así, la colonización producida en el momento del nacimiento es de gran relevancia y está altamente influenciada por el tipo de parto, encontrándose diferencias entre la microbiota intestinal de niños nacidos por parto natural y los nacidos por cesárea. La colonización prosigue a través del medio ambiente, el contacto con los progenitores y la alimentación, siendo de especial importancia la lactancia materna. El tipo de alimentación en los primeros meses de vida influye en la composición y función de la microbiota intestinal, existiendo diferencias entre los niños que son amamantados y aquellos que son alimentados con leche de fórmula. Del mismo modo, la composición microbiana de la leche materna puede variar por diversos factores, entre ellos la toma de antibióticos; en esta situación se observa la disminución de las bifidobacterias y con ello, se reduce el beneficio de la lactancia. Durante esta etapa se producen fluctuaciones en la composición de la microbiota intestinal del infante y es tras el destete cuando la microbiota comienza a estabilizarse y a asemejarse más en volumen y diversidad a la de un individuo adulto (Kataoka, 2016; Milani et al., 2017; Ser et al., 2021).

La composición de la microbiota intestinal es normalmente estable a lo largo del tiempo en un mismo individuo. No obstante, son notables las variaciones interindividuales. Existen diversos factores que pueden afectar a su composición, encontrándose entre ellos el tipo de alimentación, el uso de prebióticos y probióticos, la genética, el tipo de parto o el uso de medicamentos. El término disbiosis se aplica cuando hay alteraciones en la cantidad o función de los microorganismos presentes en la microbiota intestinal, y se relaciona con enfermedades transmisibles como la infección por *Clostridium difficile* (ICD) y enfermedades no transmisibles, como los trastornos autoinmunes, neurológicos o condiciones como la obesidad (Illiano et al., 2020; Kataoka, 2016; Milani et al., 2017; Mohr et al., 2020; Wang et al., 2019).

3.2. Trasplante de microbiota fecal. Historia.

El conocimiento de la estrecha relación que guarda la composición de la microbiota intestinal con el estado de salud del ser humano ha abierto el camino hacia una nueva estrategia terapéutica, el Trasplante de Microbiota Fecal. El FMT es un procedimiento que consiste en implantar materia fecal procedente de un donante sano en un paciente que presenta disbiosis intestinal con el objetivo de restaurar el equilibrio de la microbiota y con ello su función (Kim y Gluck, 2019).

Ya en el año 400 a.C. Hipócrates destacó la importancia del intestino con frases que quedaron grabadas como: “la muerte está en los intestinos” y “la mala digestión es el origen de

todos los males”. Los primeros registros que evidencian la existencia de una técnica similar al trasplante de microbiota fecal remontan a China, concretamente al siglo IV, donde el conocido médico Ge Hong, usó una suspensión fecal por vía oral denominada como “sopa amarilla” (**Figura 2**) para tratar la diarrea y las intoxicaciones alimentarias. La técnica continuó desarrollándose de forma que, ya en el siglo XVI, se desarrollaron distintos productos a partir de heces utilizadas, además de para la diarrea, para otras condiciones como el estreñimiento o el dolor abdominal (de Groot et al., 2017; Ser et al., 2021; Wang et al., 2019).

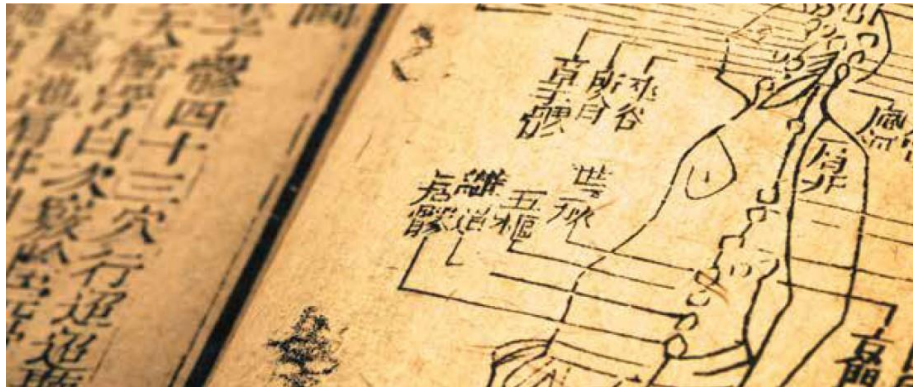


Figura 2: Sopa amarilla. China siglo IV. La “sopa amarilla” es una suspensión de materia fecal que se usaba en el siglo IV en China como tratamiento de la diarrea e intoxicaciones alimentarias. Fuente: Biocodex Microbiota Institute.

Los anatomistas italianos del siglo XVII dirigieron el estudio del FMT en Europa mediante el desarrollo del proceso de “transfaunación”. La técnica se basaba en la transferencia del contenido gastrointestinal de un animal sano a un animal enfermo, cabe destacar que ya muchos animales de forma natural llevan a cabo la coprofagia. Durante la Segunda Guerra Mundial, los soldados alemanes del AfricaKorps (**Figura 3**) encontraron en la práctica de los nativos la posible solución a la disentería que estaba provocando la muerte de muchos de sus integrantes. Los autóctonos, ante los primeros síntomas de la enfermedad, tomaban heces frescas de camello; los científicos alemanes analizaron las heces y aislaron la bacteria *Bacillus subtilis* que fue administrada para tratar la enfermedad (de Groot et al., 2017; Ser et al., 2021).



Figura 3: Afrika Korps y las heces de camello. Fuente: Historia Hoy.

En 1958 el jefe de Cirugía del Hospital de Denver, el Dr. Ben Eiseman (**Figura 4**), llevó a cabo junto con un grupo de cirujanos un experimento consistente en la administración de enemas fecales en 4 pacientes con colitis pseudomembranosa provocada por la bacteria *Clostridium difficile*. El fruto de la intervención fue la curación de la totalidad de los pacientes, impulsando la transferencia de materia fecal en 16 pacientes más durante las dos décadas siguientes. A la vista de los prometedores resultados, los médicos plantearon la posibilidad de que este mismo tratamiento pudiera tener aplicaciones en colitis de origen no infeccioso debido a la similitud clínica de estas patologías (de Groot et al., 2017; Ser et al., 2021).



Figura 4: Dr. Ben Eiseman. Jefe de Cirugía del Hospital de Denver, pionero en el trasplante de microbiota fecal. Fuente: Vascular & Endovascular Surgery Society.

Tras décadas en desuso, en 2013 se comenzó a usar el trasplante de microbiota en casos de infección recurrente por *C. difficile*. En consecuencia del éxito de esta terapia para restaurar el equilibrio de la microbiota intestinal, múltiples estudios buscan aplicaciones de esta técnica no solo en enfermedades intestinales, sino también en enfermedades extraintestinales (Wang et al., 2019).

4. Objetivos de la revisión

El principal objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el trasplante de microbiota fecal y su importancia en la práctica clínica. Se pretende resaltar el valor de esta técnica en el tratamiento de la infección recurrente, refractaria y grave de la infección por *C. difficile* y, justificar por qué puede ser de gran interés en el tratamiento de otras condiciones patológicas.

Otro de los objetivos del trabajo es recopilar información acerca de los distintos pasos implicados en el trasplante, entre ellos el proceso de selección de donantes, la recolección, el procesamiento y almacenaje de las muestras de materia fecal. De igual manera, se pretende revisar los principales métodos empleados en la administración del FMT y la seguridad del procedimiento.

Por último, aportar datos sobre el uso de la transferencia de heces a nivel de la Unión Europea, así como introducir algunos matices sobre su estado regulatorio.

5. Metodología

Esta revisión bibliográfica se ha llevado a cabo a partir de la información disponible en artículos de distintas revistas científicas y páginas webs oficiales, como el portal de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

En primer lugar, se consultaron artículos científicos relacionados con el trasplante de microbiota fecal y la conexión entre microbiota intestinal y salud con el objetivo de adquirir una perspectiva general sobre este Trabajo de Fin de Grado. Posteriormente, se profundizó en el tema empleando artículos de distintas bases de datos: Google Académico, Elsevier, Scopus, Scielo y PubMed. En estas bases de datos se introdujeron palabras clave como: trasplante de microbiota fecal, usos FMT, microbiota intestinal, efectos adversos, infección recurrente *C.*

difficile, selección donante, etc. La mayoría de los artículos consultados estaban disponibles en inglés y una minoría en español.

Gran parte de los artículos empleados estaban disponibles en PubMed, completos y de forma gratuita accediendo a través de la Universidad de Sevilla. No fue necesario acotar la búsqueda por años debido a que el FMT es una técnica novedosa; como se observa en la Figura 4, el número de artículos sobre el trasplante de microbiota fecal ha incrementado exponencialmente desde la pasada década hasta la actualidad (**Figura 5**).

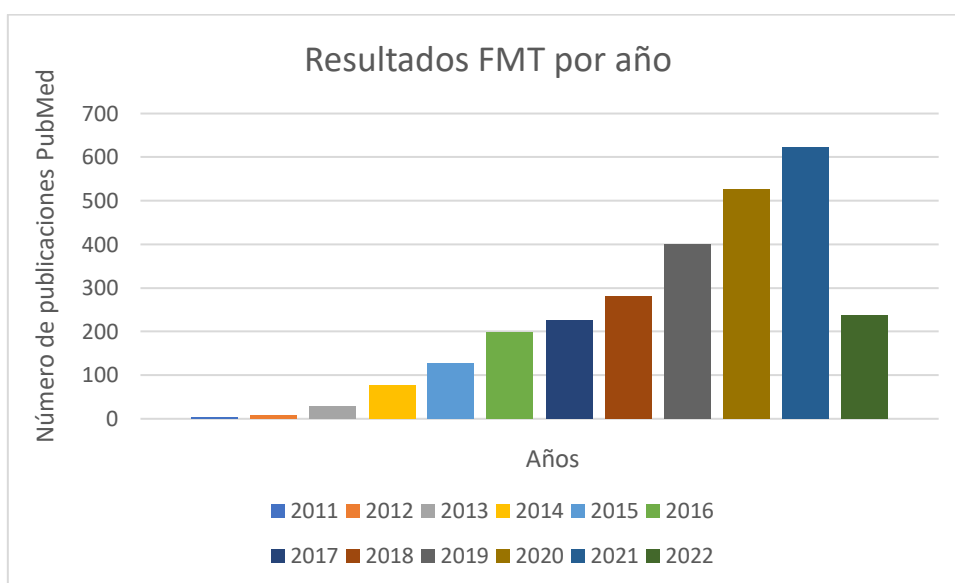


Figura 5: Publicaciones FMT PubMed. Crecimiento exponencial en el número de publicaciones desde 2011 hasta este mismo año 2022 al introducir “trasplante de microbiota fecal” en PubMed. Fuente: (Elaboración propia).

En cuanto a la estructura del Trabajo de Fin de Grado, se ha consultado la Guía para la redacción de la memoria del TFG de la Facultad de Farmacia. También se hizo uso del gestor bibliográfico Mendeley, cuyo uso se explicó en el curso sobre el TFG de Farmacia, para agrupar los distintos artículos empleados.

6. Resultados y discusión

6.1. Secuenciación de especies presentes en la microbiota intestinal

La relación entre las alteraciones de la microbiota intestinal y los distintos estados patológicos aumentó el interés en el desarrollo de técnicas que permitieran identificar su composición. Antaño, las vías existentes para determinar la composición de la microbiota eran

los cultivos microbiológicos y posterior purificación del ADN, la extracción directa del ADN, secuenciación y separación de los fragmentos en geles de agarosa o acrilamida, y la identificación por secuenciación Sanger. Sin embargo, eran muchas las desventajas que acompañaban a estos métodos, destacando entre ellas la incapacidad de muchas bacterias para crecer en los medios convencionales. El desarrollo de técnicas de secuenciación masiva, especialmente la basada en el gen ARN ribosomal (ARNr) 16S, ha permitido ampliar el conocimiento sobre la composición de la microbiota intestinal de los seres humanos, disminuyendo el tiempo empleado en la secuenciación y el costo (del Campo-Moreno et al., 2018; Hernández et al., 2020; Shahi et al., 2020).

La secuenciación masiva basada en el gen ARNr 16S se utiliza en la mayor parte de los estudios microbiológicos. Este gen está constituido por nueve regiones hipervariables (V1 a V9) y regiones altamente conservadas. Esto permite, usando los cebadores o *primers* adecuados, amplificar un determinado fragmento del gen 16S ARNr del ADN extraído de todas las especies bacterianas presentes en la muestra. A partir de la secuenciación de los fragmentos amplificados y la comparación con bases de datos, pueden conocerse las especies que forman parte de la comunidad bacteriana presente en la muestra. Además de la composición taxonómica, también permite conocer la abundancia de las distintas especies presentes (Hernández et al., 2020).

6.2. La microbiota intestinal y su relación con distintas patologías.

La microbiota intestinal está constituida por el conjunto de microorganismos que habitan en el tracto intestinal y estos, junto con sus genes y el hábitat, conforman el microbioma. Son billones los microorganismos presentes en el intestino y se distinguen hasta mil especies. Las bacterias son los microorganismos más numerosos; los filos bacterianos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* son los más abundantes, no obstante, también se encuentran presentes, aunque en menor proporción, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria*, *Cyanobacteria*, *Actinobacteria* y *Spirochaetes* (del Campo-Moreno et al., 2018).

Los microorganismos que colonizan el intestino al nacer no son reconocidos por el sistema inmune inmaduro del recién nacido como patógenos, en consecuencia, son considerados como algo propio a lo largo de su vida. El mantenimiento de la salud de la microbiota intestinal y su relación de mutualismo con el huésped, conocido como estado de eubiosis intestinal, es posible gracias al balance entre los componentes de la microbiota, sus metabolitos y el sistema inmune. Sin embargo, existen múltiples factores que pueden alterar

este equilibrio, generando cambios significativos en la composición y función de la microbiota intestinal y con ello un estado de disbiosis intestinal (del Campo-Moreno et al., 2018; Illiano, et al., 2020).

Actualmente está demostrada la estrecha relación que guarda el microbioma intestinal con los distintos sistemas de nuestro cuerpo. Es así como se asocia la presencia de disbiosis intestinal con múltiples enfermedades como el espectro autista, Parkinson, depresión y ansiedad, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, sepsis, esclerosis múltiple o cáncer (Kazemian et al., 2021; Liptak et al., 2021; Ser et al., 2021).

6.3. Trasplante de microbiota fecal, cambio hacia una microbiota sana

El trasplante de microbiota fecal consiste en la implantación de materia fecal procedente de un donante sano en un paciente con disbiosis intestinal. El mecanismo de acción del FMT es el establecimiento de una microbiota sana y la recuperación de su normal funcionamiento. Actualmente, se utiliza de forma satisfactoria y segura en el tratamiento de segunda línea de la infección recurrente por *C. difficile*, presentando tasas de curación por encima del 90%. Lejos de limitarse a esta indicación, el FMT se está estudiando para el tratamiento de múltiples condiciones asociadas a la disbiosis intestinal como enfermedades autoinmunes, y neurológicas o desórdenes metabólicos como la obesidad (Kim y Gluck, 2019; Wang et al., 2019).

6.3.1. Selección del donante

Dentro de los pasos implicados en el trasplante de microbiota fecal, la selección del donante es uno de los más complejos, costosos e importantes. Su correcta ejecución disminuye el riesgo de transmitir infecciones y otras condiciones o enfermedades relacionadas con la microbiota intestinal. El primer paso de este proceso consiste en la entrega de un documento informativo y la firma de un consentimiento informado. Posteriormente, el candidato a donante se somete a una entrevista personal en la que se hace uso de un cuestionario para examinar el riesgo de presentar enfermedades infecciosas o enfermedades relacionadas con alteraciones de la microbiota intestinal, además de la toma de fármacos que puedan afectar a la composición de la microbiota intestinal (**Tablas 1 y 2**). Esto es de especial importancia para aquellas enfermedades que pueden no detectarse por no tener pruebas diagnósticas específicas, por ser estas poco sensibles o no ser útiles durante el periodo ventana. Tras superar la entrevista, se

realizan pruebas serológicas y fecales (**Tabla 3**) con el objetivo de descartar la presencia de enfermedades transmisibles. Para finalizar, el mismo día de la donación, se somete al voluntario a otra entrevista con el fin de ratificar la ausencia de problemas recientes que puedan contraindicar que el proceso siga hacia delante (Aràjol et al., 2021; Cammarota et al., 2017, 2019; Kim y Gluck, 2019; Rodríguez De Santiago et al., 2015).

Tabla 1: Cuestiones entrevista candidato a donante de microbiota intestinal (Modificado según Cammarota et al., 2019).

Antecedentes o factores de riesgo de enfermedades infecciosas	Trastornos potencialmente asociados a alteraciones de la microbiota intestinal
Antecedentes VIH, hepatitis B o C, sífilis, virus linfotrópico T humano I y II	Antecedentes personales de enfermedad gastrointestinal
Infección sistémica actual	Antecedentes personales de enfermedad gastrointestinal
Infección reciente por patógeno entérico (≤ 2 meses)	Antecedentes personales de trastornos autoinmunitarios
Gastroenteritis aguda reciente (≤ 2 meses)	Antecedentes personales de cáncer
Trasplante de órgano o tejido previo	Antecedentes de trastornos neurológicos/neurodegenerativos
Antecedentes de vacunación con virus vivo atenuado (≤ 2 meses)	Historia personal de trastornos psiquiátricos
Hospitalización reciente	Síntomas gastrointestinales recientes
Uso de drogas ilegales y conductas sexuales de riesgo	Obesidad (IMC ≥ 30)
Tatuaje, piercing o acupuntura (≤ 6 meses)	Síndrome metabólico/diabetes
Accidente reciente de pinchazo con aguja (≤ 6 meses)	Antecedentes de primer grado de cáncer de colon o pólipos
Viajes a zonas de riesgo	Infección por SARS-CoV-2 o reciente curación

Tabla 2: Fármacos que pueden alterar la microbiota intestinal (Modificado según Cammarota et al., 2019).

Fármacos que pueden alterar la microbiota intestinal
Exposición reciente a antimicrobianos, inmunosupresores o quimioterapia (≤ 3 meses)
Tratamiento crónico con inhibidores de la bomba de protones (≥ 3 meses)

Tabla 3: Pruebas de Sangre y Heces (Modificado según Aràjol et al., 2021; Cammarota et al., 2019).

Pruebas de Sangre y Heces	
Análisis de sangre	Análisis de heces
Hemograma completo	<i>Clostridium difficile</i>
Creatina, aminotransferasas y bilirrubina	Patógenos entéricos: <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Escherichia coli</i> productora de toxina shiga, <i>Yersinia</i> y <i>Vibrio cholerae</i>
Virus Hepatitis A, B, C y E VIH-1 y VIH-2	<i>Clostridioides difficile</i> toxigénico
Citomegalovirus Ac IgG* Virus Epstein-Barr Ac IgG* Herpes simple I Ac IgG*	Bacterias multirresistentes: beta-lactamasas de amplio espectro (BLEE), <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (SARM)
Serología <i>Treponema pallidum</i>	Antígeno fecal <i>Helicobacter pylori</i>
<i>Strongyloides stercoralis</i> Ac IgG	PCR norovirus, rotavirus, adenovirus
<i>Toxoplasma gondii</i> Ac IgG	<i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp, <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Blastocystis hominis</i> , <i>Dientamoeba fragilis</i>
*Recomendable en caso de receptores inmunocomprometidos	

Los donantes pueden estar o no relacionados con el receptor del trasplante de microbiota fecal. La evidencia científica apunta a que la relación con el donante no tiene influencia con la tasa de éxito del FMT, al menos no en el caso del tratamiento de la infección recurrente por *C. difficile*. El uso de muestras de donantes no emparentados con el receptor puede ser una ventaja a la hora de tratar una enfermedad con base genética y, al mismo tiempo, evita el proceso de búsqueda de donante por parte del receptor. Además, existen bancos de

heces que disminuyen el gasto que implica la evaluación del candidato a donante a la vez que proporcionan un acceso más rápido a la materia fecal. Por otro lado, la ventaja más evidente de que el donante guarde contacto estrecho con el paciente (cónyuge o familiar) es la disminución del riesgo de infección, dado que ambos comparten factores de riesgo. Por último, existe un tercer tipo de donante, el donante autólogo, que no es más que el mismo receptor del trasplante en el momento en el cual su enfermedad está en remisión (Cammarota et al., 2017, 2019; Ramai et al., 2019; Rodríguez De Santiago et al., 2015).

La situación actual de emergencia sanitaria por el virus SARS-CoV-2 ha obligado a tomar nuevas precauciones a la hora de seleccionar donantes de microbiota fecal (**Figura 6**). La conocida relación bidireccional entre los pulmones y la microbiota intestinal, así como la presencia de síntomas gastrointestinales en muchos de los pacientes infectados, hicieron evidente la presencia de disbiosis intestinal en el curso de la enfermedad. Varios estudios han hallado un aumento de la población de patógenos oportunistas y una disminución de la población microbiana beneficiosa, así como alteraciones a nivel de los metabolitos intestinales. Si bien la principal vía de diseminación para el virus SARS-CoV-2 es el aerosol, en las heces aparecen partículas virales que sugieren la posible transmisión a través del FMT. En consecuencia, es necesario descartar la infección por SARS-CoV-2 en los candidatos a donantes mediante PCR nasofaríngea, test serológico y PCR en heces o frotis rectal. Si el donante es negativo para la infección, se procede a la donación, recomendándose dejar la muestra en cuarentena 4 semanas hasta repetir las pruebas anteriormente mencionadas para descartar la infección por SARS-CoV-2. Si pasadas estas 4 semanas el donante da positivo se descarta la muestra. Cuando el candidato a donante ha superado esta infección, es necesario esperar 12 semanas para valorarlo como posible donante. Esta situación ha dificultado y reducido aún más las posibilidades de encontrar un candidato apto para ser donante de microbiota fecal, ya que antes de esto, el 60-90% de los voluntarios eran descartados durante la entrevista de salud y el examen físico (Aràjol et al., 2021; Kazemian et al., 2021).

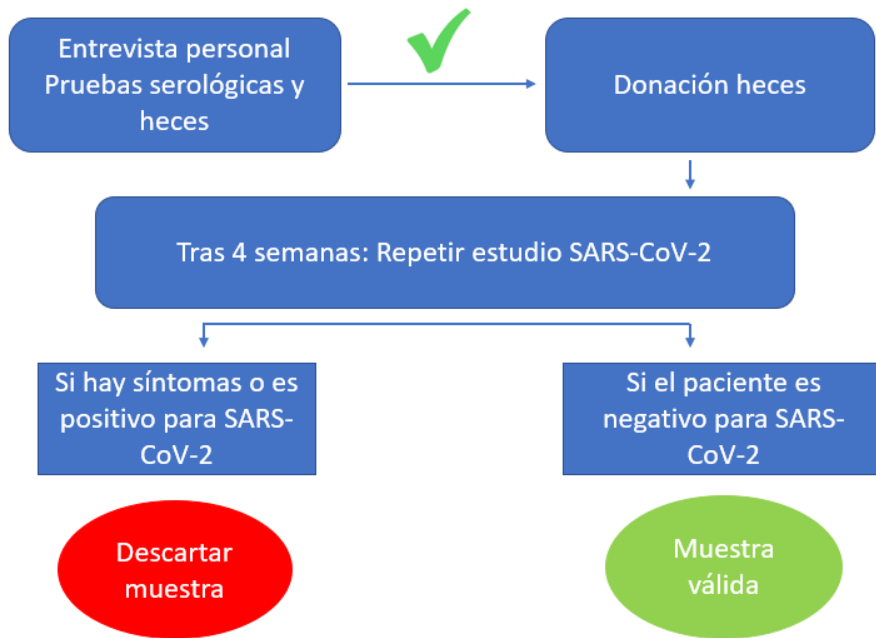


Figura 6: Selección donante FMT. Esquema de la selección del donante durante la actual situación de emergencia sanitaria por SARS-CoV-2. Fuente: (Elaboración propia)

6.3.2. Recolección, preparación y almacenamiento de las heces

La recolección de las heces se lleva a cabo preferentemente en un banco de heces, en caso de no ser posible, deben mantenerse a 4° C y trasladarse al banco cuanto antes, siempre dentro de las 6 horas posteriores a la deposición. En el banco de heces se pesa, evalúa y registra la muestra. Es necesario etiquetar correctamente cada recipiente de un solo uso, incluyendo un código específico para el donante y la fecha de recolección (Cammarota et al., 2019).

6.3.2.1. Heces frescas, congeladas o liofilizadas

Tradicionalmente se empleaban en el FMT suspensiones de heces frescas emitidas por el donante 2-8 horas antes del procedimiento. En 2012, un estudio realizado por Hamilton y colaboradores demostró que la eficacia del FMT no varía al emplear heces frescas o congeladas. No obstante, el uso de heces congeladas presenta ventajas frente al uso de heces frescas; en primer lugar, la disminución del hedor de las heces al estar congeladas y, en segundo lugar, la posibilidad de hacer el trasplante tiempo después de la donación. Además, la posibilidad de conservar las heces congeladas hace viable la existencia de bancos de heces donde se encuentran las muestras procedentes de los donantes universales (Gweon y Na, 2021; Hamilton et al., 2012).

La preparación de la suspensión fecal comienza por la mezcla manual de las heces frescas del donante con solución salina en una bolsa de plástico estéril. Posteriormente se licua la mezcla y se filtra usando una gasa estéril humedecida y un embudo. En caso de querer congelar la suspensión de materia fecal es necesario adicionar un crioprotector como el glicerol. Seguidamente, se deposita la preparación en un recipiente estéril correctamente identificado y se procede a su congelación. Para preparar la suspensión es necesario tener en cuenta la vía de administración del FMT; el trasplante a través del tracto gastrointestinal superior requiere un mínimo de 12,5 gramos de heces, la mitad de lo necesario para el tracto gastrointestinal inferior (Cammarota et al., 2019; Kim y Gluck, 2019).

La temperatura de almacenamiento afecta directamente a la durabilidad de la suspensión fecal congelada; a -80 °C el tiempo de almacenamiento sin agotamiento de la viabilidad es de 6 a 12 meses, mientras que a -20 °C este tiempo se reduce a 1 mes. Por tanto, es importante llevar a cabo un control de temperaturas con el objetivo de asegurar la calidad de las suspensiones fecales (Cammarota et al., 2019; Gweon y Na, 2021).

Las heces liofilizadas son el resultado de la concentración y deshidratación de la suspensión de materia fecal. La producción de materia fecal en polvo permite reducir el volumen y, además, conservar el producto a una temperatura superior a los 4 °C durante 12 meses. Una de sus principales ventajas es la posibilidad de que el paciente lleve a cabo el tratamiento en su hogar, no obstante, la eficacia hasta ahora obtenida con este liofilizado es significativamente menor a la obtenida con heces frescas y congeladas (Gweon y Na, 2021; Ramai et al., 2019).

6.3.3. Métodos para el trasplante microbiota fecal

Los métodos actualmente disponibles para el trasplante de microbiota fecal pueden clasificarse en rutas gastrointestinales superior e inferior. Dentro de la ruta gastrointestinal superior encontramos las sondas entéricas (nasogástrica y nasoyeyunal) y las cápsulas orales y, en la ruta inferior, la colonoscopia y los enemas. El método usado hasta la década de los 90 era el enema, a partir de ese momento, se desarrollaron el resto de los métodos anteriormente mencionados que presentan, respecto al original, ciertas ventajas e inconvenientes (Ramai et al., 2019).

6.3.3.1. Colonoscopia

Uno de los métodos más usados y eficaces para el trasplante de microbiota es la colonoscopia. Se trata de un procedimiento seguro y rápido que permite, además de instilar un gran volumen de suspensión fecal, visualizar el intestino durante el procedimiento. Habitualmente se prepara el colon del paciente con laxantes y ayuno las 24 horas previas a la intervención. Además, con el objetivo de retener las heces durante el mayor tiempo posible tras el trasplante, se le administra al paciente loperamida vía oral. Naturalmente, la colonoscopia no está exenta de posibles efectos adversos entre los que se encuentra la perforación del intestino, las hemorragias o las reacciones adversas a los sedantes empleados (Kim y Gluck, 2019; Ramai et al., 2019; Varga et al., 2021).

6.3.3.2. Enema

El enema es otro de los posibles métodos de trasplante por la ruta gastrointestinal inferior. Esta técnica es menos invasiva, más sencilla y barata que la colonoscopia, sin embargo, son varias las desventajas que hacen que no se posicione a día de hoy como la técnica más usada para el FMT. En primer lugar, la retención de las heces puede suponer un problema, sobre todo en aquellos pacientes que presentan un tono deficiente en el esfínter o problemas de incontinencia. Por otra parte, es posible que la suspensión fecal no sobrepase el ángulo esplénico del colon y, en consecuencia, sean necesarias numerosas infusiones para lograr la eficacia que se obtiene con la colonoscopia (Ramai et al., 2019).

6.3.3.3. Sonda nasoentérica (Nasogástrica o Nasoyeyunal)

La rapidez, el menor costo y la mejor tolerabilidad son algunas de las características que hacen atractiva a la ruta gastrointestinal superior. La preparación del paciente continúa siendo un paso necesario en esta modalidad de trasplante e implica ayuno 24 horas antes del procedimiento, así como la administración al paciente de inhibidores de la bomba de protones y procinéticos. El volumen de suspensión fecal administrado por sonda nasoentérica es inferior al empleado en las rutas gastrointestinales inferiores, esto se debe a la mayor tasa de retención de esta ruta. Así pues, el tiempo requerido para el trasplante varía al emplear sonda nasogástrica (NG) o la sonda nasoyeyunal (NJ); para la sonda NJ la transferencia de 100 mL de suspensión requiere de una hora, mientras que, para la sonda NG se requiere tan solo de diez minutos. La posible degradación por el medio gástrico, la aspiración de la suspensión fecal y la perforación

del sistema gastrointestinal superior, son algunos de los inconvenientes que presenta esta vía. Así mismo, las vías superiores están relacionadas con una mayor tasa de efectos adversos en comparación con las vías gastrointestinales inferiores (Ramai et al., 2019; Varga et al., 2021).

6.3.3.4. Cápsula oral

Uno de los métodos más novedosos para el FMT es el uso de cápsulas orales con materia fecal congelada o liofilizada (**Figura 7**). Las cápsulas de materia fecal congelada se elaboran a partir de suspensiones fecales concentradas mediante centrifugación y su posterior encapsulación en cápsulas de hipromelosa resistentes al ácido. En el estudio realizado por Youngster y colaboradores (2016), se administraron 30 cápsulas de 1,6 g de heces durante dos días, lo que equivaldría aproximadamente a la ingesta de 48 gramos de heces. El resultado de este método en pacientes con ICDr fue similar al obtenido con infusión mediante colonoscopia. Las cápsulas de materia fecal congelada deben ser conservadas a -80°C hasta su administración durante un período máximo de 6 meses, mientras que las cápsulas de materia fecal liofilizada necesitan temperaturas menos extremas para su conservación pudiendo ser almacenadas a -20°C . Esta vía es mínimamente invasiva y, además, hace posible que el paciente pueda seguir con el tratamiento por sí mismo (Gweon y Na, 2021; Kim y Gluck, 2019; Ramai et al., 2019; Varga et al., 2021; Youngster et al., 2016).



Figura 7: Cápsulas orales FMT. Fuente: Hospital de Bellvitge

6.4. Indicación Trasplante de microbiota fecal y estudios clínicos

La popularidad del FMT como tratamiento para la infección recurrente, refractaria y grave por *C. difficile* ha crecido exponencialmente a lo largo de la última década. Asimismo, son multitud los estudios que buscan ampliar las indicaciones de la transferencia fecal en base a la estrecha conexión que guarda la disbiosis intestinal con trastornos tanto intestinales como extraintestinales (**Figura 8**). A pesar de las evidencias mostradas, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) sólo ejerce su discreción de ejecución para los FMT realizados en ICD, mientras que el uso del FMT en investigación o en el tratamiento de condiciones distintas a la ICD requieren de la solicitud de investigación de un nuevo medicamento (IND) (Grigoryan et al., 2020).

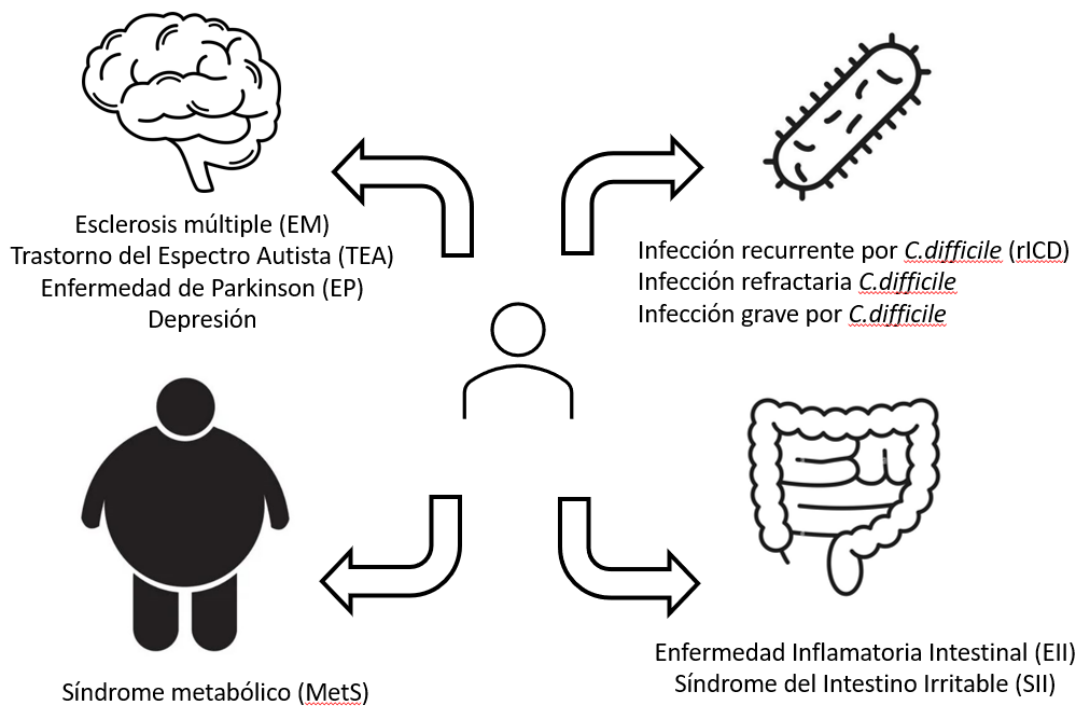


Figura 8: Indicación FMT en ICD y estudios clínicos FMT. En la figura se ilustran las únicas indicaciones del FMT, así como estudios clínicos en trastornos metabólicos, neurológicos y gastrointestinales. Fuente: (Elaboración propia).

6.4.1. Infección por *Clostridium difficile*

Clostridioides difficile, también denominado como *Clostridium difficile*, es un bacilo grampositivo formador de esporas cuyo crecimiento se produce en condiciones anaerobias

estrictas. La infección por *C. difficile* (ICD) es una de las principales causas de diarrea infecciosa asociada a antimicrobianos a nivel de las instituciones sanitarias y su presencia está aumentando a nivel de la comunidad. En individuos sanos, el sistema inmune y la microbiota intestinal actúan conjuntamente impidiendo la colonización del intestino por parte de la bacteria. Por el contrario, en pacientes con disbiosis intestinal, causada habitualmente por tratamientos previos con antibióticos, se produce la colonización del colon generando una enfermedad cuya presentación clínica es considerablemente variable. En los cuadros más leves el paciente permanece asintomático, o bien desarrolla diarrea leve-moderada no sanguinolenta; no obstante, la manifestación clínica más común es la colitis, cuadro más grave en el que se produce diarrea acuosa con moco usualmente acompañada de leucocitosis. Otras formas clínicas más graves son la colitis pseudomembranosa y la colitis fulminante; esta última está acompañada de complicaciones graves como la perforación, el íleo paralítico o el megacolon (Groenewegen et al., 2022; Pérez et al., 2013.; Jorge et al., 2021.).

El tratamiento de la ICD depende de si se trata de un episodio inicial o recurrente y de la gravedad de la infección. Se describe como recurrencia de la ICD (rICD) aquel episodio que sucede dentro de las 8 semanas posteriores a la finalización del tratamiento. El tratamiento del primer episodio, así como el de la primera recurrencia, se basa en antibioterapia preferentemente con fidaxomicina o vancomicina. Por otro lado, en el tratamiento de la segunda o siguientes recurrencias se recomienda el FMT o el anticuerpo monoclonal Bezlotoxumab junto con la terapia estándar antibiótica (SoC). La rICD se manifiesta normalmente como una versión agravada de la enfermedad, es por esta razón por la que el FMT ha sido considerado además como un posible tratamiento para la ICD grave. Otra de las indicaciones del FMT es la ICD refractaria, es decir, aquella que no responde a las terapias tradicionales (Cammarota et al., 2017; Grigoryan et al., 2020; Jarmo et al., 2020; van Prehn et al., 2021).

La colonización por *C. difficile* se relaciona con la disminución de la población de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* acompañada del aumento de *Proteobacteria*. Es en este desequilibrio donde se encuentra el atractivo del procedimiento de FMT para tratar la recurrencia de la ICD. Tras la transferencia de materia fecal, los niveles de *Proteobacteria* disminuyen y aumentan los de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, restaurando el estado de eubiosis. Como resultado se potencia el sistema inmune del paciente y el metabolismo de los ácidos biliares secundarios, impidiendo la germinación de las esporas de *C. difficile* y con ello la colonización (Sandhu y Chopra, 2021; de Stefano et al., 2022).

El FMT es una alternativa eficaz a los antibióticos que ha demostrado en estudios controlados aleatorizados (ECA) superioridad en cuanto a la supervivencia del paciente. Sin embargo, no hay que olvidar que los ensayos de los que se han obtenido las conclusiones presentan grandes limitaciones; el número de pacientes es reducido, la mayoría de ellos han sido tratados anterior o posteriormente con antibióticos y, por último, la heterogeneidad en cuanto al procedimiento (número de FMT, tipo de donante, terapia antibiótica complementaria) (Grigoryan et al., 2020; Sandhu y Chopra, 2021).

6.4.2. Estudios clínicos FMT en desórdenes gastrointestinales

Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (EII) que cursan con síntomas gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal, sangrado rectal o pérdida de peso. La CU y la EC se diferencian en cuanto a las zonas del tracto gastrointestinal que afectan. La EC puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal, siendo común que afecte al íleon y a parte del intestino grueso. Por su parte, la CU tan solo provoca la inflamación a nivel del intestino grueso, concretamente en la parte más interna del colon, y no afecta a nivel del intestino delgado (Seyedian et al., 2019).

La etiología de la EII es hasta ahora desconocida, sin embargo, se sabe que la genética, el ambiente externo, la microbiota intestinal y la respuesta inmune del paciente son factores claves para su aparición. El estudio de la microbiota intestinal de pacientes con EII ha mostrado alteraciones en su composición apareciendo niveles altos de *E. coli* y *Bacteroidetes*, así como la disminución de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (Seyedian et al., 2019).

El trasplante de microbiota fecal ha mostrado en distintos ensayos resultados prometedores para el tratamiento de pacientes con CU y EC. Los ECA llevados a cabo para evaluar la efectividad del FMT en pacientes con CU mostraron su capacidad para conseguir en algunos casos la remisión de la enfermedad hasta un año después del procedimiento. Para la EC hay varios ensayos que muestran resultados diversos sobre la efectividad del FMT. Xiang y colaboradores (2020) estudiaron el uso del FMT por distintas vías de administración en 174 pacientes con EC, el resultado fue la remisión clínica en 35 de los pacientes y una mejora de los síntomas en 76 de los pacientes (Tan et al., 2020; Xiang et al., 2020).

Síndrome del Intestino Irritable

El síndrome del intestino irritable es un trastorno gastrointestinal funcional que cursa con síntomas como el dolor abdominal y cambios en la forma o frecuencia de las heces. Esta enfermedad se asocia con: alteraciones en la comunicación entre el intestino y el cerebro, factores genéticos, alteraciones de la microbiota intestinal, así como de la función inmunológica y de la mucosa (Myneedu et al., 2019).

Hasta la fecha sólo se dispone de tratamientos sintomáticos para el SII. Sin embargo, varios estudios clínicos han mostrado efectos positivos del uso del FMT en este trastorno. Se sugiere que el FMT puede mejorar los síntomas del SII a través de cambios en las células enteroendocrinas y en los AGCC. Sin embargo, los ECA realizados hasta la fecha han mostrado resultados contradictorios en cuanto a su efecto. Por un lado, la recopilación de los resultados de cinco ECA con un total de 267 pacientes indicó la no mejoría en calidad de vida ni en sintomatología de los pacientes tratados con FMT frente a los pacientes tratados con placebo. No obstante, los resultados mostrados por El-Salhy y colaboradores (2020) en un ECA con 165 pacientes con SII con síntomas de moderados a graves fueron esperanzadores para el uso del FMT en esta patología. De los pacientes tratados con FMT el 89% experimentó una mejora de los síntomas, mientras que de los tratados con placebo tan solo mejoró el 23% (El-Salhy et al., 2020; Myneedu et al., 2019; Waller et al., 2022).

6.4.3. Estudios clínicos FMT en desórdenes no gastrointestinales

6.4.3.1. Trastornos metabólicos

Síndrome metabólico

Se denomina síndrome metabólico (MetS) al conjunto de alteraciones metabólicas constituido por obesidad centralizada, disminución de la sensibilidad a la insulina, dislipemia e hipertensión arterial. El MetS está íntimamente relacionado con el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y diabetes. Es bien conocida la implicación de la genética, los factores ambientales y el estilo de vida en el desarrollo de esta condición, sin embargo, en los últimos años el intestino y su microbiota han sido puestos en el punto de mira (Liptak et al., 2021; Rochlani et al., 2017).

La composición de la microbiota ocupa una posición relevante para la salud humana, al igual que lo hacen los metabolitos que esta genera. La fermentación microbiana de los

polisacáridos no digeribles provenientes de la dieta genera ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Los principales AGCC a nivel del colon son el acetato, el butirato y el propionato. A nivel intestinal suponen una importante fuente de energía para los colonocitos, mejoran la función de la barrera intestinal y, en consecuencia, impiden la filtración de tóxicos hacia la sangre. Además, los AGCC mejoran la sensibilidad a la insulina al mejorar el metabolismo de la glucosa y a la oxidación de ácidos grasos a nivel del músculo esquelético. Por otra parte, las bacterias intestinales convierten los ácidos biliares primarios en ácidos biliares secundarios los cuales están involucrados en la regulación de la homeostasis de la glucosa y de las grasas (Dabke et al., 2019; Liptak et al., 2021; Rochlani et al., 2017; Wang et al., 2020).

La disbiosis intestinal se traduce en una producción inadecuada de metabolitos que ponen en peligro la integridad del epitelio intestinal. Los defectos de la barrera intestinal facilitan el paso de metabolitos microbianos, así como componentes de la pared celular como los lipopolisacáridos (LPS) y peptidoglicanos. Estos componentes bacterianos pueden ser reconocidos por el sistema inmunitario y contribuir con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En concreto, se asocian niveles altos de LPS con alteraciones del perfil lipídico y de la presión arterial (Dabke et al., 2019).

La relación de la disbiosis con las alteraciones metabólicas presentes en este síndrome convierte al FMT en una alternativa terapéutica atractiva para su abordaje. Diversos estudios con ratones obesos mostraron entre sus resultados el aumento de la diversidad microbiana, disminución del peso y de la inflamación tras recibir el FMT. Estos mismos resultados se aprecian en estudios con humanos. Vrieze y colaboradores (2012) estudiaron el efecto de la transferencia de materia fecal procedente de donantes delgados y sanos en pacientes obesos. El resultado fue el aumento de la diversidad de la microbiota intestinal y de la sensibilidad a la insulina, así como la disminución de la hemoglobina glicosilada (Liptak et al., 2021; Vrieze et al., 2012).

6.4.3.2. Trastornos neurológicos

Entre el intestino y el sistema nervioso central (SNC) existe una compleja comunicación bidireccional conocida como “eje microbiota-intestino-cerebro”. Diversos estudios han desvelado la gran importancia de la microbiota intestinal en la fisiopatología de las enfermedades neurológicas. En muchos de estos trastornos neurológicos se han observado alteraciones a nivel de la composición de la microbiota y con frecuencia los pacientes manifiestan síntomas gastrointestinales (Vendrik et al., 2020).

Esta posible implicación de la microbiota intestinal en los trastornos neurológicos descubre una nueva estrategia terapéutica, la modulación de la microbiota. Esta modulación se realiza mediante distintas intervenciones, entre las que se encuentran la administración de antibióticos, probióticos, prebióticos o el trasplante de microbiota fecal. El potencial clínico del FMT está siendo actualmente explorado en multitud de enfermedades neurológicas y neuropsiquiátricas, entre las que se incluyen algunas muy conocidas como la enfermedad del Alzheimer, la enfermedad del Parkinson (EP), la esclerosis múltiple (EM), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), el trastorno del espectro autista (TEA), la ansiedad o la depresión (Vendrik et al., 2020; Xu et al., 2021).

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es un trastorno desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) cuya etiología es incierta. Sin embargo, se conoce que la genética, las infecciones y los factores ambientales desempeñan un papel fundamental en su aparición. Los análisis de muestras fecales de pacientes con EM revelaron alteraciones similares a nivel de su composición microbiana. Estos pacientes presentan una abundancia relativa menor de bacterias inductoras de células T reguladoras (Treg), lo cual puede contribuir a mayores niveles periféricos de células Th1 y Th7. Estas células pueden producir inflamación a nivel del SNC y aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Vendrik et al., 2020; Xu et al., 2021).

La modulación de la microbiota intestinal de pacientes con EM mediante el FMT es capaz de inducir más células Treg y, en consecuencia, disminuir los niveles periféricos de células Th1 y Th7. En la actualidad se dispone de dos estudios sobre el efecto del FMT en pacientes con EM. Makkawi y colaboradores (2018) mostraron el resultado de un FMT realizado en un paciente con EM progresiva complicada con ICD recurrente. Se produjo la mitigación de la infección junto con el cese de la progresión de la EM a largo plazo. El segundo estudio publicado en 2011 por Borody y colaboradores muestra el resultado del FMT en 3 pacientes con EM y estreñimiento severo. Se observó la mejora de la capacidad de movimiento y la resolución de los problemas gastrointestinales (Borody et al., 2011; Makkawi et al., 2018; Vendrik et al., 2020; Xu et al., 2021).

Trastorno del espectro autista

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno complejo del neurodesarrollo en el que se producen cambios en la interacción social y anomalías en la conducta. Los estudios

recientes han encontrado alteraciones a nivel de la composición de la microbiota intestinal y de sus metabolitos en pacientes con TEA. Así pues, los pacientes con TEA suelen mostrar síntomas gastrointestinales en mayor o menor grado. En dos estudios llevados a cabo en pacientes con TEA, el FMT procedente de donantes sanos logró mejorar los síntomas conductuales hasta dos años después del trasplante y mitigó los síntomas gastrointestinales (Kang et al., 2019; Liptak et al., 2021; Xu et al., 2021; Zhao et al., 2019).

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por la presencia de síntomas motores (temblor en reposo, inestabilidad postural, rigidez) y síntomas no motores, como el estreñimiento y la gastroparesia. La EP es una enfermedad multifactorial, aunque el componente ambiental, entre los que destaca la exposición a tóxicos, es el más relevante a la hora de desarrollar la patología. Las características neuropatológicas de la EP son la pérdida de neuronas de la sustancia negra y la formación de agregados intraneuronales denominados cuerpos de Lewy, cuyo componente principal es la proteína α -sinucleína. Se cree que la α -sinucleína mal plegada es capaz de propagarse de una célula a otra. Al ser captada por otra neurona, esta proteína induce al plegamiento incorrecto de las moléculas de α -sinucleína presentes (Liddle, 2018).

Hasta un tercio de los pacientes con Parkinson presentan síntomas gastrointestinales, los cuales aparecen incluso antes que los motores, como es el caso del estreñimiento. En los últimos años se ha considerado la posibilidad de que el Parkinson tenga origen en el intestino y que su propagación hasta el cerebro se lleve a cabo a través del nervio vago. Las inclusiones de α -sinucleína han sido encontradas a nivel de las neuronas del plexo submucoso y mientérico. Además, la evidencia de la implicación del nervio vago en la EP se ha respaldado por dos estudios en los que se observó que los pacientes sometidos al seccionamiento de su nervio vago abdominal presentan menor riesgo de desarrollar EP que la población normal (Liddle, 2018).

Ante la evidente implicación del intestino en el desarrollo de la EP, se plantea cómo el FMT podría contribuir a su mejora. Xue y colaboradores (2020) estudiaron el efecto del FMT en 15 pacientes con EP, 10 de ellos recibieron el FMT mediante colonoscopia y 5 por vía nasoyeyunal. El resultado fue la mejora del estado de salud durante un período de hasta 24 meses en los pacientes que recibieron el FMT por colonoscopia, mientras que los pacientes tratados por vía nasoyeyunal no mejoraron por más de 3 meses. En el reciente estudio de Kuai y colaboradores (2021) se empleó el FMT en 11 pacientes con EP con estreñimiento, obteniendo como resultado un aumento de la diversidad microbiana a nivel intestinal. Previo al trasplante

se observó una abundancia relativa superior de *Bacteroides* y menor de *Faecalibacterium*, situación que se invirtió 12 semanas tras el trasplante. Por otra parte, las muestras fecales tomadas antes del FMT mostraron una abundancia relativa alta de *Enterobacteriaceae*, lo cual se relacionó con la inestabilidad postural y dificultad en la marcha. Tras el trasplante disminuyó la abundancia relativa de *Enterobacteriaceae* a la vez que mejoró la inestabilidad postural y marcha (Kuai et al., 2021; Liptak et al., 2021; Xue et al., 2020).

Depresión

La depresión es una enfermedad mental caracterizada por el predominio del sentimiento de tristeza, así como la falta de placer o interés en las actividades diarias. Más de 264 millones de personas en el mundo sufren esta enfermedad y un tercio de los pacientes en tratamiento no responden al mismo. Esta realidad muestra la importancia de la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, entre ellas el FMT (Doll et al., 2022; Xu et al., 2021).

Los recientes estudios del microbioma intestinal de pacientes con depresión han sugerido la posible relación entre la disbiosis y dicho trastorno mental. Los estudios preclínicos en roedores han mostrado la presencia de comportamientos similares al de la depresión al recibir un FMT procedente de pacientes con depresión. Existen también estudios en humanos que evalúan el uso del FMT en personas con depresión. Doll y colaboradores (2022) estudiaron el efecto de la administración de 30 cápsulas de microbiota fecal congelada en dos pacientes con depresión frente a placebo. El resultado fue la mejora del cuadro depresivo a corto plazo, 4 y 8 semanas, y la mejora de los síntomas gastrointestinales en uno de los pacientes. Por su parte, de los dos pacientes que recibieron placebo, uno experimentó la mejora de los síntomas depresivos hasta dos semanas después de la administración con posterior recaída y el otro un empeoramiento de los síntomas depresivos (Doll et al., 2022).

6.5. Eventos adversos FMT

El trasplante de microbiota fecal se considera un procedimiento seguro, sin embargo, no está exento de efectos adversos. La mayoría de los efectos adversos acontecidos tras el uso del FMT son leves, no obstante, se lamentan algunos efectos graves de baja frecuencia entre los que se incluye la muerte. Hoy en día se disponen de pocos estudios que evalúen la seguridad del FMT a largo plazo, por lo que la información sobre los efectos adversos tiempo después de la realización del procedimiento es limitada (Park y Seo, 2021; Sandhu y Chopra, 2021).

Una de las preocupaciones en torno al FMT es la transmisión de enfermedades infecciosas; un estudio prospectivo reciente ha estimado que el 4% de los pacientes sometidos a la transferencia fecal desarrollan una nueva enfermedad infecciosa pasados 1-6 meses del trasplante. La FDA notificó la aparición de dos casos de infección por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de amplio espectro y seis casos de infección por *E. coli* productora de la toxina Shiga. Ante esta situación y el fallecimiento de 3 de los pacientes por estas infecciones relacionadas con el trasplante, se exigen pruebas de detección de bacterias productoras de betalactamasas de amplio espectro (BLEE). Por otra parte, dentro de los efectos adversos a largo plazo tras la transferencia de materia fecal se encuentran la obesidad y trastornos inmunomediados como la trombocitopenia inmune, la artritis reumatoide, la EII y el SII (**Tabla 5**) (Park y Seo, 2021).

Tabla 5: Eventos adversos a corto y largo plazo del FMT. Fuente: (Modificado de Park y Seo, 2021).

Eventos adversos a corto plazo	Efectos adversos a largo plazo
Hinchazón/espasmo	Obesidad
Dolor abdominal	Trombocitopenia inmune
Gases	Artritis Reumatoide
Diarrea / Estreñimiento (Hábitos intestinales irregulares)	EII
Náuseas	SII
Eructos	
Síndrome del Intestino Irritable	
Empeoramiento EII	
Perforación intestinal	
Hematoquecia	
Bacteriemia por Gramnegativos	
Muerte	

La seguridad del FMT puede cambiar según la vía de administración. Una revisión sistemática planteó que la vía gastrointestinal superior se relaciona con una mayor incidencia de efectos adversos cuando se compara con la vía gastrointestinal inferior. Entre las complicaciones más graves relacionadas con la administración nasoduodenal de la materia fecal está la neumonía por aspiración. A causa de la menor presencia de efectos adversos y la mayor

efectividad en el tratamiento de la rICD, la colonoscopia se sitúa como la vía más usada para la transferencia de la materia fecal (Kelly et al., 2021; Park y Seo, 2021).

En pacientes de alto riesgo no se ha establecido la seguridad del FMT, esto se debe a que este perfil de pacientes es excluido de la mayoría de los ensayos. Luo y colaboradores (2020) sugirieron una mayor incidencia de efectos adversos en pacientes con EII, colitis fulminante e inmunodeprimidos. En el caso de los pacientes inmunodeprimidos, la posibilidad de padecer de infecciones tras la transferencia de materia fecal es mayor y, por esta razón, se recomiendan pruebas adicionales a la hora de su selección, entre ellas la del virus de Epstein-Barr y citomegalovirus (Park y Seo, 2021; Luo et al., 2020).

6.6. Uso del Trasplante de Microbiota Fecal en Europa

En 2019, Baunwall y colaboradores, realizaron una encuesta a centros activos de FMT de Europa con el fin de estudiar el uso clínico y potencial del FMT. De un total de 42 centros de FMT detectados en la Unión Europea (UE), 31 contestaron a las cuestiones planteadas. Entre todos los centros se contabilizaron 1874 procedimientos de FMT (**Tabla 6**), el 58% de ellos tuvieron como indicación la ICD, mientras que el 42% restante correspondía a su empleo en indicaciones experimentales (CU, SII, EC, etc.) (Baunwall et al., 2021).

Tabla 6: Uso de FMT en Europa en 2019. Fuente: (Modificado de Baunwall et al., 2021).

País	Centros	Número total de FMT	Indicaciones ICD	Indicaciones distintas a ICD
Reino Unido	3	690	279	411
Dinamarca	5	305	294	11
Italia	1	150	120	30
Suecia	2	96	66	30
Finlandia	1	90	60	30
Francia	4	88	68	14
Alemania	3	86	39	47
República checa	1	83	3	80
Países Bajos	1	82	42	40
Noruega	2	61	31	30
Austria	1	60	8	52
Bélgica	2	27	15	12
Suiza	1	20	16	4
Lituania	1	18	18	0
Islandia	1	8	8	0
Bulgaria	1	5	5	0
España	1	5	5	0
Total	31	1874	1077	791

La realidad es que, a pesar de la eficacia demostrada del FMT para el tratamiento de la ICD recurrente, el FMT tan sólo se usa en pacientes con recurrencias múltiples, es decir, tres infecciones o más. De hecho, estos 1077 procedimientos de FMT no suponen ni siquiera el 10% de los casos de ICD múltiple y recurrente (Baunwall et al., 2021).

En año 2013 el Hospital Universitario Ramón y Cajal de la comunidad de Madrid se convirtió en uno de los pioneros en FMT tras el desarrollo e implantación de un programa multidisciplinar (Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Servicio de Microbiología y Servicio de enfermedades Infecciosas). Con el paso de los años y ante la creciente popularidad del trasplante de microbiota fecal, apareció en 2018 el primer banco de heces en España, concretamente en el Hospital Universitario de Bellvitge situado en Barcelona. A comienzos del 2022 se inició en el hospital de Bellvitge la Unidad Transversal para el Estudio del Microbioma Humano (UTMAH) que tiene entre sus principales objetivos la potenciación del FMT, así como su investigación para distintas patologías (López-Sanromán et al., 2017; <https://bellvitgehospital.cat>).

En España, concretamente en Bizkaia, ha nacido Mikrobiomik, una pequeña compañía biofarmacéutica enfocada en el desarrollo de medicamentos basados en el microbioma humano. Pretenden comercializar en la UE el primer medicamento biológico basado en microbiota fecal para tratar la infección por *C.difficile*. Al introducir “microbiota fecal” en el Registro Español de Estudios Clínicos (REEC) aparecen dos ensayos en fase de reclutamiento; uno de ellos corresponde precisamente al ECA en fase III de MBK-01, las cápsulas de microbiota fecal de Mikrobiomik, que trata de evaluar su eficacia y seguridad frente a fidaxomicina para el tratamiento de rICD. El segundo de ellos es un ECA, doble ciego, controlado con placebo y en Fase II, que trata de demostrar la eficacia del FMT en la descolonización intestinal selectiva en pacientes colonizados por enterobacterias productoras de carbapenemasas. Ambos son estudios multicéntricos que cuentan respectivamente con 19 y 8 centros (<https://mikrobiomik.net/mikrobiomik/>; <https://reec.aemps.es/reec/public/detail.html>).

6.7. Regulación Trasplante de microbiota Fecal

La regulación del trasplante de microbiota fecal es desde los inicios uno de los principales problemas que acompañan a la técnica, de hecho, a día de hoy el uso del FMT en la rICD no está aprobado por la FDA. El dilema en torno a la regulación del FMT comenzó en 2013, momento en el que la FDA concluyó en la necesidad de presentar una solicitud de investigación de nuevo medicamento (IND) para realizar un FMT. La comunidad científica se pronunció en

contra de dicha decisión, argumentando que el FMT como tratamiento de la ICD recurrente y refractaria había demostrado su eficacia y, que la necesidad de presentar la solicitud IND frenaría su aplicación y con ello impediría salvar vidas. En consecuencia, la FDA anunció que ejercería su discreción de ejecución para los FMT usados en el tratamiento de la ICD. Sin embargo, mantuvo que el uso del FMT en condiciones distintas a la ICD, así como su uso en investigación necesita de la solicitud de IND (Grigoryan et al., 2020).

En Europa tampoco existe una regulación clara en torno al trasplante de microbiota fecal. En 2014, el Grupo de expertos de autoridades competentes en materia de sustancias de origen humano discutió acerca del estado regulatorio de la donación de heces, concluyendo que el trasplante de microbiota fecal no está cubierto por la Directiva Europea de Tejidos Humanos 2004/23/EC. Finalmente, la Comisión Europea ha dado libertad a los países miembros para regular el FMT a nivel nacional. El resultado ha sido que algunos países consideran a la microbiota intestinal como un fármaco, otros la han incluido dentro de la regulación de tejidos y células y, algunos no han publicado nada acerca de su regulación (de Stefano et al., 2022; Verbeke et al., 2017).

7. Conclusiones

1. El trasplante de microbiota fecal permite restablecer el equilibrio a nivel de la composición y función de la microbiota intestinal. La presencia de disbiosis en distintas condiciones patológicas ha sugerido que la modulación de la microbiota intestinal mediante el FMT podría usarse en su tratamiento. En la actualidad, multitud de estudios clínicos tratan de aplicar el FMT en distintas patologías, obteniéndose en algunos casos resultados verdaderamente positivos.
2. El FMT es una alternativa terapéutica realmente efectiva para el tratamiento de la rICD, incluso más que la terapia antibiótica. A pesar de su éxito, el FMT es poco usado en Europa, en parte debido a la falta de una regulación uniforme y, prácticamente se limita a los casos de recurrencias múltiples. Sin embargo, de cara al futuro, el FMT parece orientarse hacia el desarrollo de fármacos biológicos basados en la microbiota intestinal.
3. La selección del donante es uno de los puntos clave a la hora de conseguir un FMT exitoso. Son escasos los candidatos a donante que finalmente acaban convirtiéndose en uno de ellos, debido al riguroso proceso de selección, imprescindible para conseguir una transferencia de

microbiota fecal segura para los pacientes. Este problema se ha visto agravado a consecuencia de la pandemia por SARS-CoV-2, ya que la posible transferencia de este virus a través de las muestras de heces exige nuevas pruebas y más tiempos de espera.

4. La vía de administración más empleada, debido a su eficacia y menor frecuencia de efectos adversos, es la colonoscopia. No obstante, las cápsulas de materia fecal pueden ganar terreno en los próximos años y convertirse en una de las vías preferentes para el FMT, debido a que son mínimamente invasivas y permiten que los propios pacientes puedan asumir su administración.
5. El FMT se considera a priori un procedimiento seguro, que se acompaña en ocasiones de efectos adversos leves, tales como la diarrea o el dolor abdominal. Los efectos adversos graves son infrecuentes, sin embargo, es de especial importancia evitarlos mediante la incorporación de pruebas de detección dentro del proceso de selección de donantes. Es importante y necesario seguir recopilando información sobre los efectos adversos a largo plazo del FMT, así como estudiar la seguridad del FMT en pacientes de alto riesgo.

8. Bibliografía

Artículos

1. Aràjol C, Aira Gómez A, González-Suárez B, Casals Pascual C, Martí Martí S, Domínguez MA et al. Selección del donante para la transferencia de microbiota fecal. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia y de la Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica. *Gastroenterol Hepatol*. 2021; 44(2): 175-80.
2. Baunwall SMD, Terveer EM, Dahlerup JF, Erikstrup C, Arkkila P, Vehreschild MJ et al. The use of faecal microbiota transplantation (FMT) in Europe: A Europe-wide survey. *Lancet Reg Health Eur*. 2021; (9): 100181.
3. Borody T, Leis S, Torres M, Nowak A. Fecal microbiota transplantation (FMT) in multiple sclerosis (MS). *Am J Gastroenterol*. 2011; (106): S352
4. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017; 66(4): 569-80.
5. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, Mullish BH, Allegretti JR, Kassam Z, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2019; 68(12): 2111-21.

6. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Investig*. 2019; 129(10): 4050-57.
7. de Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes*. 2017; 8(3): 253-67.
8. de Stefano MC, Mazzanti B, Vespasiano F, Lombardini L, Cardillo M. The regulatory approach for faecal microbiota transplantation as treatment for *Clostridioides difficile* infection in Italy. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11(4): 480.
9. del Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D'Auria G, Delgado-Palacio S, Ferrer-Martínez M. Microbiota and human health: characterization techniques and transference. *Enferm Infecc. y Microbiol*. 2018; 36(4): 241-5.
10. Doll JPK, Vázquez-Castellanos JF, Schaub AC, Schweinfurth N, Kettelhack C, Schneider E, et al. Fecal microbiota transplantation (FMT) as an adjunctive therapy for depression-case report. *Front Psychiatry*. 2022; (13): 815422.
11. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2020; 69(5): 859-67.
12. Grigoryan Z, Shen MJ, Twardus SW, Beuttler MM, Chen LA, Bateman-House A. Fecal microbiota transplantation: Uses, questions, and ethics. *Med Microecol*; 2020; (6): 100027.
13. Groenewegen B, van Lingen E, Roijevaar RE, Wessels E, Feltkamp MCW, Boeije-Koppenol E et al. How to prepare stool banks for an appropriate response to the ongoing COVID-19 pandemic: experiences in the Netherlands and a retrospective comparative cohort study for faecal microbiota transplantation. *PloS One*. 2022; 17(3): e0265426.
14. Gweon TG, Na SY. Next generation fecal microbiota transplantation. *Clin Endosc*. 2021; 54(2): 152-6.
15. 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(5): 761-7.
16. Hernández M, Quijada NM, Rodríguez-Lázaro D, Eiros JM. Aplicación de la secuenciación masiva y la bioinformática al diagnóstico microbiológico clínico. *Rev Argent Microbiol*. 2020; 52(2): 150-61.
17. Illiano P, Brambilla R, Parolini C. The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease. *FEBS J*. 2020; 287(5): 833-55.
18. Jorge L, Azula N, Smayevsky J, Herrera F, Temporiti E, Bonvehí P. Incidencia, características y evolución de la infección por *Clostridioides difficile*. *Med*. 2021; 81(6): 931-8.

19. Kang DW, Adams JB, Coleman DM, Pollard EL, Maldonado J, McDonough-Means S, et al. Long-term benefit of microbiota transfer therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 5821.
20. Kataoka K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease. *J Med Investig.* 2016; 63(1-2): 27-37.
21. Kazemian N, Kao D, Pakpour S. Fecal microbiota transplantation during and post-COVID-19 pandemic. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(6): 1-14.
22. Kelly CR, Yen EF, Grinspan AM, Kahn SA, Atreja A, Lewis JD, et al. Fecal microbiota transplantation is highly effective in real-world practice: Initial results from the FMT national registry. *Gastroenterol.* 2021; 160(1): 183-92.
23. Kim KO, Gluck M. Fecal microbiota transplantation: An update on clinical practice. *Clin Endosc.* 2019; 52(2):137-43.
24. Kuai XY, Yao XH, Xu LJ, Zhou YQ, Zhang LP, Liu Y, et al. Evaluation of fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease patients with constipation. *Microb Cell Fact.* 2021; 20(1): 98.
25. Liddle RA. "Parkinson's disease from the gut." *Brain Res.* 2018; 1693(Pt B): 201-6.
26. Liptak R, Gromova B, Gardlik R. Fecal microbiota transplantation as a tool for therapeutic modulation of non-gastrointestinal disorders. *Front Med.* 2021; (8): 665520.
27. Lo BC, Chen GY, Núñez G, Caruso R. Gut microbiota and systemic immunity in health and disease. *Int Immunol.* 2021; 33(4): 197-209.
28. Luo Y, Tixier EN, Grinspan AM. Fecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile* in high-risk older adults is associated with early recurrence. *Dig Dis Sci.* 2020; 65(12): 3647-51.
29. Makkawi S, Camara-Lemarroy C, Metz L. Fecal microbiota transplantation associated with 10 years of stability in a patient with SPMS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018; 5(4): e459.
30. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turroni F, Mahony J, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017; 81(4): e00036-17.
31. Mohr AE, Jäger R, Carpenter KC, Kerksick CM, Purpura M, Townsend JR, et al. The athletic gut microbiota. *J Int Soc Sports Nutr.* 2020; (17): 24.
32. Myneedu K, Deoker A, Schmulson MJ, Bashashati M. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2019; 7(8): 1033-41.
33. Park SY, Seo GS. Fecal microbiota transplantation: Is it safe? *Clin Endosc.* 2021; 54(2): 157-60.

34. Pérez M, Hurtado AI, Couto I, Gutiérrez JM, Seoane L, Suárez JM, et al. Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile*. Rev Chil Infectol. 2013; 30(2): 165-85.
35. Ramai D, Zakhia K, Ofosu A, Ofori E, Reddy M. Fecal microbiota transplantation: Donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost-effectiveness. Ann Gastroenterol. 2019; 32(1): 30-8.
36. Rochlani Y, Venkata N, Kovelamudi S, and Mehta J. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017; (11): 215-25
37. Rodríguez De Santiago E, García A, Ferre C, Aguilera L, López A. Trasplante de microbiota fecal: indicaciones, metodología y perspectivas futuras. Rev Argent Coloproct. 2015; 26(4): 225-34.
38. Sandhu A, Chopra T. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile*, safety, and pitfalls. Therap Adv Gastroenterol. 2021; (14): 1-10.
39. Ser HL, Letchumanan V, Goh BH, Wong SH, Lee LH. The use of fecal microbiome transplant in treating human diseases: Too early for poop? Front Microbiol. 2021; (12): 519836.
40. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. J Med Life. 2019; 12(2): 113-122.
41. Shahi SK, Zarei K, Guseva NV, Mangalam AK. Microbiota analysis using two-step PCR and next-generation 16S rRNA gene sequencing. J Vis Exp. 2019; (152): 10.3791/59980.
42. Tan P, Li X, Shen J, Feng Q. Fecal Microbiota Transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease: An update. Front Pharmacol. 2020; (11): 574533.
43. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Microbiol Infect. 2021; (27): S1-S21.
44. Varga A, Kocsis B, Sipos D, Kása P, Vignári S, Pál S, et al. How to apply FMT more effectively, conveniently and flexible - A comparison of FMT methods. Front Cell Infect Microbiol. 2021; (11): 657320.
45. Vendrik KEW, Ooijevaar RE, de Jong PRC, Laman JD, van Oosten BW, van Hilten JJ, et al. Fecal microbiota transplantation in neurological disorders. Front Cell Infect Microbiol. 2020; (10): 98.
46. Verbeke F, Janssens Y, Wynendaele E, De Spiegeleer B. Faecal microbiota transplantation: a regulatory hurdle?. BMC Gastroenterol. 2017; (17): 128.

47. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi 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): 913-6.
48. Waller KMJ, Leong RW, Paramsothy S. An update on fecal microbiota transplantation for the treatment of gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022; 37(2): 246-55.
49. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J. Formos. Med. Assoc.* 2019; (118): 23-31.
50. Wang PX, Deng XR, Zhang CH, Yuan HJ. Gut microbiota and metabolic syndrome. *J Chin Med*. 2020; 133(7): 808-16.
51. Xiang L, Ding X, Li Q, Wu X, Dai M, Long C, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation in Crohn's disease: a new target treatment?. *Microb Biotechnol*. 2020; 13(3): 760-9.
52. Xu HM, Huang HL, Zhou YL, Zhao HL, Xu J, Shou DW, et al. Fecal microbiota transplantation: A new therapeutic attempt from the gut to the brain. *Gastroenterol Res Pract*. 2021; (2021): 6699268.
53. Xue LJ, Yang XZ, Tong Q, Shen P, Ma SJ, Wu SN, et al. Fecal microbiota transplantation therapy for Parkinson's disease: A preliminary study. *Medicine*. 2020; 99(35): e22035
54. Youngster I, Mahabamunuge J, Systrom HK, Sauk J, Khalili H, Levin J, et al. Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Med*. 2016; 14(1): 134.
55. Zhao H, Gao X, Xi L, Wang CY, Zou L, Yang Y, et al. Mo1667 fecal microbiota transplantation for children with autism spectrum disorder. *Gastrointest Endosc*. 2019; (89): AB512-AB513

Textos electrónicos y Bases de Datos

1. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Registro Español de Estudios Clínicos. [en línea]. [Consultado en mayo de 2022]. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/list.html>
2. Biocodex Microbiota Institute. El mecanismo del trasplante fecal: trasplantar para reequilibrar, 2021. [Consultado en abril de 2022]. Disponible en: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/el-mecanismo-del-trasplante-fecal-trasplantar-para-reequilibrar>
3. Bellvitge hospital Universitari. El Hospital de Bellvitge pone en marcha una unidad específica para mejorar las alteraciones de la microbiota. 2022 [en línea] [Consultado en mayo de 2022]. Disponible en: <https://bellvitgehospital.cat/es/actualidad/noticia/el-hospital-de-bellvitge-pone-en-marcha-una-unidad-especifica-para-mejorar-las>

4. Casas R. Microbiota intestinal y alergia. 2018. [Consultado en abril de 2022]. Disponible en: <https://www.allergytherapeutics.es/microbiota-intestinal-y-alergia/>
5. López O. El Afrika Korps y las heces de camello. 2021. [Consultado en abril de 2022]. Disponible en: <https://historiahoy.com.ar/el-afrika-korps-y-las-heces-camello-n3456>
6. Mikrobiomik. Mikromik rethinking microbiome. [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://mikrobiomik.net/>
7. Vascular & Endovascular Surgery Society. About VESS: History. [Consultado en abril de 2022]. Disponible en: <https://vesurgery.org/about/history/>