



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
TÍTULO: MICROBIOMA Y DESARROLLO FARMACÉUTICO**

Autor: Paula Cuesta Urquía

Fecha: 5 de Julio de 2020

Tutor: César Nombela

1	RESUMEN .....	3
2	OBJETIVOS.....	3
3	METODOLOGÍA .....	3
4	RESULTADOS .....	4
4.1	Introducción sobre la Microbiota del tracto gastro-intestinal.....	4
4.1.1	Definición de microbiota y microbioma .....	4
4.1.2	Análisis del microbioma intestinal (muestras de heces) .....	4
4.1.3	Establecimiento y composición de la microbiota del tracto -gastro-intestinal.....	4
4.1.4	Relación del microbioma con la salud y la enfermedad .....	5
4.2	Trasplante de microbiota fecal (TMF) .....	6
4.2.1	Generalidades .....	6
4.2.2	Regulación.....	7
4.2.3	Selección del donante .....	8
4.2.4	Centros dedicados al trasplante fecal.....	9
4.2.5	Recogida, preparación y almacenamiento de heces .....	10
4.2.6	Administración al paciente .....	11
4.3	TMF como tratamiento de Infección por Clostridium difficile o Clostridiodes difficile.....	12
4.3.1	Generalidades de la infección por Clostridium difficile .....	12
4.3.2	Papel de la microbiota en la Infección por Clostridium difficile (CDI) .....	12
4.3.3	Tratamiento de la infección con TMF .....	13
4.3.4	Posibles biomarcadores de predicción de éxito .....	14
4.4	Efectos adversos.....	15
4.4.1	Eventos adversos .....	15
4.4.2	Efectos adversos potenciales.....	15
4.4.3	Pacientes de riesgo .....	15
4.5	Líneas de investigación.....	15
4.5.1	Trasplante de Microbiota Fecal en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	15
4.5.2	TMF como tratamiento de la obesidad.....	17
4.5.3	Tratamiento de la Depresión .....	17
4.5.4	Enfermedades neurológicas.....	18
4.6	Desafíos éticos.....	18
4.6.1	Luchar contra el desconocimiento sobre el impacto a largo plazo .....	18
4.6.2	Adelantarse a los usos indebidos.....	18

4.6.3	Protección de datos, propiedad intelectual y beneficios económicos .....	18
4.7	Tendencias e innovación farmacoterapéutica .....	19
4.7.1	Importancia de la microbiología en la clínica: medicina personalizada y precisión ....	19
4.7.2	Del TMF a una microbiota artificial .....	19
4.7.3	Fármacos que actúen en las señales.....	20
5	CONCLUSIONES .....	20
6	BIBLIOGRAFÍA.....	20

## 1 RESUMEN

En un momento en el que existen fármacos y dispositivos biomédicos cada vez más sofisticados, sorprendentemente se plantea el trasplante de microbiota fecal como una opción terapéutica. Se comienza a comprender el papel de la microbiota intestinal y su importancia tanto en la salud como en la enfermedad. En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de diferentes bases de datos con el objetivo de estudiar el trasplante de microbiota fecal, sus aplicaciones terapéuticas, efectos secundarios, líneas de investigación, problemas éticos y tendencias. El trasplante fecal es un tratamiento adecuado para infecciones por *Clostridium difficile* recurrentes y, aun así, se ha visto que la regulación no está aún clara. Al examinar las líneas de investigación de la microbiota, se ha visto el potencial de este tratamiento para tratar otras patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal, la obesidad, la depresión y las enfermedades neurológicas.

**Palabras clave:** Clostridium difficile; intestino; microbioma; microbiota; trasplante fecal

## 2 OBJETIVOS

- Analizar la influencia del microbioma en la salud y en la enfermedad
- Describir el principio de trasplante de microbiota y su estatus legal
- Estudiar las aplicaciones terapéuticas y los efectos secundarios conocidos hasta ahora del trasplante de microbiota fecal
- Examinar las líneas de investigación del uso del trasplante de microbiota en base a los conocimientos científicos actuales
- Comentar los problemas éticos del trasplante de microbiota fecal
- Analizar las tendencias en el tratamiento que actúa sobre la microbiota

## 3 METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica de artículos científicos de las siguientes bases de datos: ClinicalKey, New England Journal of Medicine, ProQuest One Academic, PubMed, Science Direct, y UpToDate.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Introducción sobre la Microbiota del tracto gastro-intestinal

#### 4.1.1 **Definición de microbiota y microbioma**

Antiguamente se pensaba que las bacterias eran un tipo de planta y se utilizaba el término “flora” para referirse a ellas. Una vez se supo que las plantas hacen parte del reino *Eukarya*, esta denominación quedó obsoleta. Actualmente, los científicos utilizan el término “microbiota” que significa literalmente “vida pequeña”. Aunque algunos autores usen las palabras microbiota y microbioma indistintamente, usaremos la palabra “microbiota” cuando nos refiramos a los microorganismos que componen una comunidad.

“Microbioma” incorpora el término “bioma”, que en términos ecológicos se refiere a una comunidad de organismos que ocupan una región concreta en un entorno específico. El término “microbioma” se usa para referirse a una comunidad específica de microorganismos y al entorno específico en el que habitan. Esta distinción es importante ya que el microbioma incluye también el entorno. El entorno no lo conforman únicamente los microorganismos, sino también el huésped. Por ejemplo, el microbioma intestinal contiene compuestos derivados de los alimentos y del huésped (como enzimas, mucina y ácidos biliares)[1]. El microbioma puede ser considerado como un órgano [2] y podríamos estudiar su anatomía (composición de la microbiota), fisiología (función determinada no sólo por la composición, sino también por el complejo entorno metabólico que en que habitan) y la fisiopatología (alteración de la estructura).

#### 4.1.2 **Análisis del microbioma intestinal (muestras de heces)**

Un gran avance en la comprensión de la función de la microbiota intestinal ha sido el desarrollo de técnicas que permiten saber su composición[3]. Se utilizan varias técnicas para conocer:

- La composición de la comunidad microbiana, potencial funcional y actividad:[4, 5]
  - Secuenciación genética de RNA 16S ribosomal
  - Secuenciación metagenómica
  - Análisis de los miembros no bacterianos incluyendo componentes arquea, eucariota y virales
- Perfil metabólico y Proteico:
  - Combinación de métodos de espectrometría de masa
  - Cromatografía de dos dimensiones nanolíquido (2D-LC)
  - Espectrometría de masa en tándem (MS/MS)

#### 4.1.3 **Establecimiento y composición de la microbiota del tracto gastro-intestinal**

Generalmente, está aceptado que el feto es estéril en el útero y que la colonización bacteriana inicial tiene lugar después de nacer. El tipo de nacimiento (parto vaginal o por cesárea) tiene efectos, por lo menos, a corto plazo en la composición de la microbiota del recién nacido[1]. *Lactobacillus*, *Prevotella* o *Sneathia* pueden ser adquiridos durante el parto vaginal y posiblemente otras poblaciones pioneras se adquieren durante la lactancia. Se piensa que los colonizadores tempranos atraen a otras bacterias, y que estas, a su vez atraen a otras

siguiendo la ley de la atracción.[2] Además de la variabilidad estocástica y la exposición materna, otros factores como el huésped, el uso de antibióticos o la dieta afectan al desarrollo de la microbiota de los niños[5]

Hay que recordar que aunque la distribución de organismos presentes en cada lugar anatómico presente una “composición media” basada en muchos estudios, hay una variación significativa en la composición de la microbiota de un individuo en concreto[1]. De hecho, la colección microbiana de cada persona es única. [3]

La densidad más alta de comunidades microbianas está en nuestro tracto gastro-intestinal, alberga por lo menos  $10^{14}$  bacterias y de 1000 a 1200 especies, de las cuales la mayoría residen en el colon [6, 7]. La microbiota intestinal de adultos sanos está dominada por Bacteroidetes y Firmicutes (principalmente *Eubacterium rectale* y *Faecalibacterium prausnitzii*) que juntos forman por lo menos el 70% de todas las bacterias presentes en las heces. También incluye una pequeña porción de Actinobacteria, Proteobacteria y Verrumicrobia, así como archaea metanogénica (principalmente *Methanobrevibacter smithii*), *Eukarya* (principalmente levaduras) y múltiples fagos.[3, 8]

Gastrointestinal tract

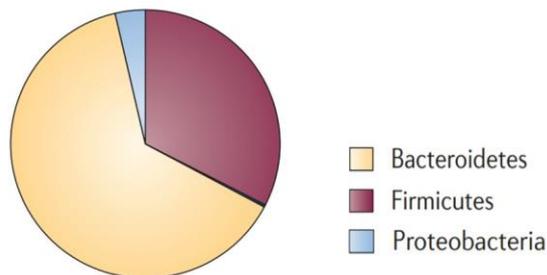


Figura 1 Abundancia relativa de los tres principales *phyla* bacterianos del tracto gastrointestinal

adaptado de *Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. Nat Rev Microbiol. 2011;9:279-290. [5]*

Las bacterias componen hasta el 90% de la masa fecal. Unas concentraciones tan altas de bacterias porque el crecimiento bacteriano está facilitado por el peristaltismo y el mantenimiento de la viscosidad y temperaturas óptimas.

#### 4.1.4 Relación del microbioma con la salud y la enfermedad

A pesar de esta variación taxonómica inter-individual, la microbiota mantiene una misma capacidad funcional en los adultos sanos[3]. La microbiota puede interactuar con la mucosa intestinal y es responsable de muchas funciones clave, incluyendo aspectos de la absorción, distribución, metabolismo energético e inmunidad [6]. Aunque se ha aprendido mucho sobre la diversidad y la distribución de la microbiota, todavía se sabe poco sobre la biología del microbioma, cómo interactúa con el huésped y cómo el huésped responde a la microbiota residente.

La microbiota posee un potencial metabólico, de tal manera que es capaz de llevar a cabo actividades catabólicas y bioconversiones. La microbiota intestinal puede metabolizar los carbohidratos y las proteínas de la dieta, además de sustancias endógenas como los ácidos bilia-

res, hormonas o las secreciones mucosas. La microbiota sintetiza vitaminas, neurotransmisores y multitud de otros componentes cuya diana es aún desconocida. Los xenobióticos, los medicamentos y los tóxicos también pueden sufrir conversiones metabólicas mediadas por bacterias. [3, 7]

La microbiota intestinal tiene un papel principal en la maduración y educación continua de la respuesta inmune del huésped. Algunos miembros de la microbiota pueden sintetizar cofactores importantes o moléculas señalizadoras como las aminas. Las señales entre la microbiota y el huésped pueden desencadenar una expresión alterada de la mucosa o una alteración de la respuesta inmune. Además, la microbiota provee una protección contra el crecimiento de patógenos.[1, 3]

De momento, la relación causal entre los cambios en la microbiota y la enfermedad se ha podido demostrar en pocos casos. Esto se debe, en parte, a que los estudios suelen comparar a individuos sanos e individuos con la enfermedad. Como la enfermedad está normalmente acompañada por una alteración de las funciones, esto puede resultar en una modificación del entorno de la microbiota. Es difícil afirmar que las diferencias que se observan en la composición de la microbiota son realmente la causa de la enfermedad y no una consecuencia.[1]

Hay evidencia que demuestra que enfermedades del tracto gastrointestinal y enfermedades no relacionadas con el tracto gastrointestinal están asociadas a cambios en la microbiota. Esas enfermedades del tracto digestivo incluyen: enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones entéricas, enfermedades hepáticas y encefalopatía hepática. Entre las enfermedades no relacionadas con el tracto digestivo encontramos la obesidad, la diabetes y otros síndromes metabólicos, autismo, enfermedades autoinmunes, alergias y algunas enfermedades neurológicas como el Parkinson.[6] Veremos algunas de estas asociaciones más adelante.

## 4.2 Trasplante de microbiota fecal (TMF)

### 4.2.1 **Generalidades**

*Tabla 1 Estrategias terapéuticas con la microbiota como diana*

ADMINSITRACIÓN DE BACTERIAS	MODULACION DE LAS BACTERIAS EXISTENTES
Trasplante de microbiota fecal	Nutrientes microbianos
Probióticos de un único agente	Antibióticos
Probióticos multiespecie	

El trasplante de microbiota fecal, a veces denominado simplemente trasplante fecal, es el proceso mediante el cual se transfieren las heces de una persona a otra para alterar el microbioma del recipiente con el objetivo de tratar ciertas enfermedades.

Las heces donadas para el Trasplante de Microbiota Fecal tienen varios componentes incluidos bacterias, virus, metabolitos microbianos, restos de alimentos, restos celulares y desechos metabólicos.[9] Por lo tanto, la composición fecal cambia con el sexo, la edad, la dieta, la medicación, los niveles hormonales, el ambiente, la hora del día...

No existe una definición de la sustancia activa en las heces, ya que se trata de un conjunto de compuestos, y hay variación entre las heces. Estas características complican la clasificación del TMF en la legislación. [9]

#### 4.2.2 Regulación

Actualmente, no existe una regulación clara y única del TMF en el mundo, ni siquiera en la Unión Europea. La FDA, en Estados Unidos, considera que es una “Investigational New Drug” (IND). Existen quejas sobre esta clasificación. En primer lugar, el TMF no cumple la definición de medicamento ya que es imposible determinar el principio activo, la potencia, la estabilidad y controlar el proceso de fabricación con los estándares exigidos a la industria farmacéutica. Además, la compleja regulación de este tipo de medicamentos disuade a los médicos de usarlos. [6]

En la Unión Europea, el TMF no entraba dentro de la Directiva 2004/23/EC de células y tejidos humanos. Aunque las heces cumplen la definición (debe ser un “tejido” o “célula” y tener una “aplicación humana”), no son administradas por la presencia de células humanas, sino por el componente bacteriano [10]. Actualmente, debido a la falta de regulación a nivel europeo, los Estados Miembros son libres de regular el trasplante de microbiota fecal a nivel nacional. Cada país ha clasificado el TMF bajo una normativa y la mayoría carecen de regulación sobre este tema, entre ellos España.

*Tabla de regulación del TMF los estados miembros de la UE en 2019 [11]*

Clasificación/Regulación	Número de Estados Miembros
Requisitos de Seguridad y calidad de Tejidos y Células	2
Requisitos de los Productos medicinales (No Productos Medicinales de Terapia Avanzada)	4
Ausencia de regulación	13
Otra	2

El TMF ya ha sido aceptado como terapia para la infección por *Clostridium difficile* ya que al ser evaluado en varios sistemas de salud se ha demostrado que es coste-efectivo comparado con otras opciones terapéuticas[12]. Aun siendo cada vez más un objeto de investigación y teniendo aplicación en la infección por *C. difficile* recurrente, todavía no está claro cómo se debe regular y cómo se puede reembolsar por la seguridad social.

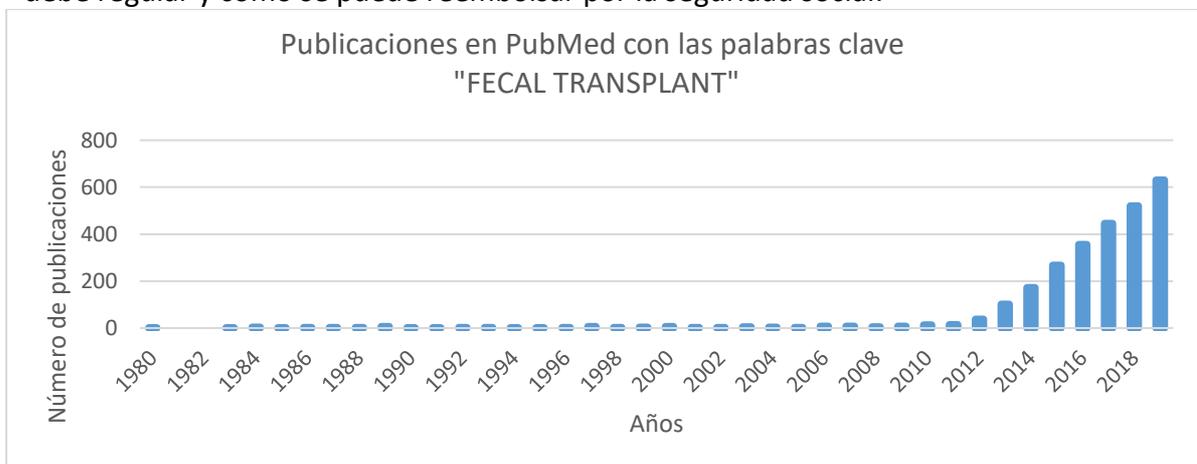


Gráfico 1 Número de publicaciones en PubMed que contienen las palabras clave "FECAL TRANSPLANT" desde 1980 a 2019. Realizado por Paula Cuesta con los datos de [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)

### 4.2.3 Selección del donante

El TMF es difícil de implementar en un contexto clínico. Particularmente, se encuentran dificultades en la selección de donantes de heces de una manera efectiva y segura.

Como no conocemos lo que sería un perfil de microbiota “óptimo” debido a la falta de conocimiento sobre la microbiota, es imposible identificar a los “donantes óptimos”. Recurrimos, entonces, a la búsqueda de donantes “sanos”. [6]

Históricamente, se utilizaban donantes emparentados con el paciente. Esto puede provocar problemas éticos ya que no todos los pacientes tienen parientes y los parientes no siempre quieren compartir información médica. Utilizar donantes universales disminuye además el coste de las pruebas, ya que cada donante puede donar a varios pacientes [9]. La donación debe ser voluntaria y no debe haber compensación económica en Europa, mientras que en Estados Unidos sí está permitido (como por la donación de plasma o esperma)[12]. Es una donación no invasiva pero requiere donaciones más frecuentes, lo que puede provocar un replanteamiento de la necesidad de compensación económica.

La selección del donante de heces debe aspirar a la eliminación del riesgo de transferir enfermedades infecciosas y no infecciosas. Por lo tanto, se necesita un programa de cribado y pruebas.

No hay restricción por edad para los donantes. Ya que la edad se ha asociado con la alteración de la composición de la microbiota, se prefieren personas jóvenes[12]. El China Standardized Study Group prefiere individuos de 6 a 24 años, en cambio las Guías Británicas de TMF de 2018 recomiendan un rango de edad de 18 a 60 años para el tratamiento de la infección por *Clostridium Difficile*. [13]

Se eligen personas que cumplan los siguientes criterios: [7, 9, 12, 13]

- Un índice de masa corporal normal (BMI 18.5-20.0kg/m<sup>2</sup>)
- Personas que no tengan factores de riesgo para una enfermedad infecciosa:
  - Enfermedad crónica o infecciosa (HIV, hepatitis A, B o C, sífilis)
  - Uso de drogas ilegales
  - Comportamientos sexuales de riesgo
  - Haber viajado a países con poca higiene o alto riesgo de diarrea endémica
  - Tatuaje, piercing, pendiente o acupuntura reciente
  - Accidente reciente con una aguja
  - Infección entérica reciente
  - Gastroenteritis con o sin prueba confirmatoria
  - Haber recibido la hormona de crecimiento, insulina de vacas o factores de la coagulación
  - Reciente vacunación con un virus atenuado
- No vivir en condiciones extremas (altitud, alta temperatura, mucha humedad, contaminación...)
- Ausencia de enfermedades que puedan perturbar la microbiota intestinal:
  - Historia de enfermedades intestinales crónicas incluyendo enfermedades funcionales, inflamatorias, celiaquía u otras

- Enfermedades autoinmunes
- Historia de cáncer
- Síntomas anormales gastrointestinales recientes (diarrea, sangre en las heces..)
- Enfermedades neurológicas/neurodegenerativas o enfermedades psiquiátricas
- Obesidad, síndrome metabólico o diabetes
- Historia familiar de cáncer de colon o síndromes de poliposis juvenil
- No utilizar medicamentos que puedan alterar la microbiota intestinal
  - Antimicrobianos, inmunosupresores, quimioterapia
  - Tratamiento crónico con inhibidores de la bomba de protones

Esta selección de criterios se ha hecho seleccionando las más comunes, pero puede haber muchos más criterios de exclusión. Se plantean muchas dudas en relación con el perfil del donante. Por ejemplo, no está claro si las mujeres embarazadas o lactantes deben ser excluidas, si la religión (cuando implica una dieta particular) debe tenerse en cuenta, si la microbiota de un determinado sexo podría modificar los niveles hormonales y afectar a la identidad sexual o a la fertilidad...[6]

En total, los datos de un banco de heces de Estados Unidos sugieren que cerca del 90% de los candidatos son excluidos después de la evaluación médica.[12]

Las pruebas en las heces incluyen:[7]

- Antígeno de *Giardia*, antígeno de *Cryptosporidium*
- Examen microscópico para buscar huevos y parásito y microscopia de tinción ácido rápida (para *Cyclospora*, *Isospora*, *Dientamoeba fragilis* y *Blastocystis hominis*)
- Test moleculares para Norovirus y Rotavirus
- Cultivo bacteriano para la detección de patógenos entéricos y pruebas adicionales para organismos entéricos multirresistentes.
- *C. difficile* para descartar portadores asintomáticos
- Ensayo de antígeno en heces de *Helicobacter pylori* para TMF administrado por vía alta.

#### **4.2.4 Centros dedicados al trasplante fecal**

Las preparaciones frescas deben ser administradas en las siguientes 6 horas. Esto tiene limitaciones logísticas claras como el coste de la técnica, la disponibilidad del donante y el tiempo asociado al cribado.[14]

Las heces congeladas han demostrado ser igual de efectivas que heces frescas, lo que hace posible la idea de un banco de heces. [9]

A medida que aumenta el uso del trasplante fecal como tratamiento, nace la necesidad de crear centros especializados que lo hagan accesible y seguro. Los bancos de heces pueden permitir un acceso a TMF de confianza, estandarizado, económico y con trazabilidad.[12]

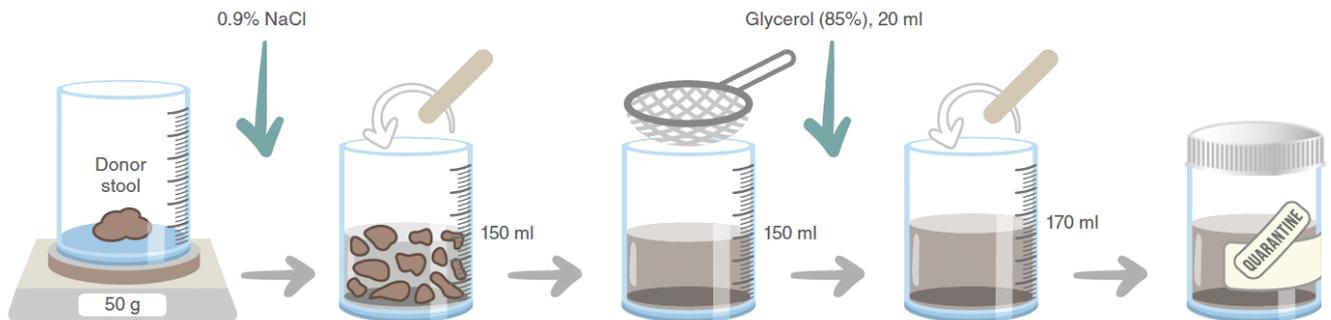
Los bancos de heces están desigualmente distribuidos y difieren considerablemente en legislación organización y estructura. Hay bancos sin ánimo de lucro en España (Hospital Universitario de Bellvitge), Francia, Alemania, Holanda, Dinamarca, Reino Unido, Estados Unidos, Hong Kong y Australia.[9, 15]

Se recomienda que el responsable de heces cumpla los siguientes criterios: ser microbiólogo, experto en enfermedades infecciosas o gastroenterólogo con experiencia científica y clínica en el campo de TMF. Debe asegurarse que se distribuye únicamente para el tratamiento de CDI y para estudios diseñados rigurosa y éticamente[12]. La regulación no está clara en muchos países y por lo tanto el director del centro y comité científico cobran aún más relevancia.

#### 4.2.5 Recogida, preparación y almacenamiento de heces

Las heces deben recogerse en botes estériles identificados de un único uso. Deben ser transportadas al banco de heces lo más rápido posible y el corto periodo de almacenamiento debe de ser a 4°C o más frío pero no congelado. [12, 14]

A los laboratorios se les está aconsejando mantener unas Good Manufacture Practice (GMP) equivalentes a las que siguen los laboratorios farmacéuticos en la fabricación de medicamentos orales. [6]



- Según muchos protocolos, con 30g -50g de heces se puede llevar a cabo un TMF con éxito. [14]
- Una vez recogida, las heces son diluidas en una suspensión en solución salina 3 a 5 veces mayor que el material inicial (por ejemplo, 30g de heces mezclados con 150mL de solución).[14]
- Homogeneización (utilizando una licuadora, esfuerzo manual u otros métodos) hasta adquirir una consistencia líquida).[12, 14]
- Filtración (gasa, filtro, colador) para prevenir que se obstruyan los tubos durante la colonoscopia con partículas de más de 2mm. [12, 14]
- Administración directa al tracto gastrointestinal o centrifugación y encapsulación

Antes de congelar se añade un crioprotector (por ejemplo, glicerol). Se pone en un envase estéril, etiquetado, registrado y almacenado a -80°C. Se prefiere una temperatura de -80°C ya que algunas enzimas siguen activas a -20°C. [12, 14] Las heces pueden estar almacenadas como máximo 1 año[12]. Se ha demostrado la no inferioridad de las preparaciones congeladas compa-

rado con las heces frescas. En un ensayo aleatorizado que incluía a 219 pacientes con CDI recurrente que recibieron TMF por vía rectal, las tasas de resolución clínica eran comparables para los que recibieron heces congeladas o frescas.[7]

#### 4.2.6 Administración al paciente

El concepto de “Trasplante de microbiota fecal” puede generar un sentimiento de repulsión tanto en los pacientes como en el personal sanitario. Se muestra que puede contrarrestar cualquier beneficio, y que el rechazo que produce lleve a descartar el tratamiento[6]. Se busca por lo tanto una formulación estética, que evite que el médico o el paciente tenga que estar en contacto con las heces.

La forma de administración óptima no está clara, la elección depende en parte del tipo de microbiota que se va a trasplantar, de las preferencias del paciente, del riesgo individual, de los recursos, de la experiencia y del coste. En los protocolos para la infección por *C. difficile*, cuando la administración por cápsulas orales no es factible, administramos TMF vía colonoscopia seguido de enema de retención. Reservamos la administración via nasoyeyunal o nasoduodenal para los pacientes que no pueden seguir una TMF alternativa.[7, 14]

Es importante que la administración se haga bajo la supervisión de un médico, no puede ser administrado directamente por el paciente.

Tabla de vías de administración posibles en el trasplante de microbiota fecal[6, 7, 14]

	Forma farmacéutica /Técnica	Ventajas	Desventajas y contraindicaciones
Vía oral	Cápsulas	No invasiva Más accesibilidad y adherencia al tratamiento	Contraindicada en pacientes con – disfagia –condiciones que impidan el paso de la cápsula o provoquen la ruptura prematura de las cápsulas. –estenosis esofágica –gastroparesia –obstrucción previa del intestino delgado.
Vías altas	Endoscopia		Requiere información sobre la sedación
	Tubo nasoyeyunal/nasoduodenal	Permite la administración en el intestino delgado y el colon. Se prefiere el nasoyeyunal La tasa de curación más elevada que con una administración por vías altas	La colocación del tubo NJ/ND es incómodo y requiere una confirmación radiológica. Riesgo de vómitos y aspiración
Vías bajas	Colonoscopia	Administración de las heces en el intestino ciego y distal. Además permite la inspección del colon para ver la presencia de colitis, pseudomembranas, pólipos o cáncer.	Necesita anestesia, riesgo de reacción adversa a la sedación No recomendado en pacientes que han tenido una colectomía subtotal o colostomía (disminución de la eficacia debido a la reducción del área de la

		La tasa de curación para la administración por vías baja es más elevada que la tasa de curación por vías altas.	mucosa colónica). Pacientes con colitis grave o megacolon tóxico, la colonoscopia puede estar contraindicada. Procedimiento asociado a riesgos y con un coste elevado de material y personal médico.
	Enema de retención	Suministro de heces hasta el ángulo esplénico. Procedimiento barato y poco arriesgado, no invasivo	Algunos pacientes no retienen bien el material y puede requerir tratamientos repetidos. Tasa de curación más baja que la colonoscopia.

### 4.3 TMF como tratamiento de Infección por Clostridium difficile o Clostridiodes difficile

#### 4.3.1 **Generalidades de la infección por Clostridium difficile**

En 1977 se vio que *C. difficile* era la causa de la mayoría de las colitis asociadas a antibióticos [1]. Se consideró entonces la opción de TMF para el tratamiento de la infección.

*Clostridium difficile* es la primera causa de diarrea adquirida durante la hospitalización en todo el mundo [16]. La disrupción de la microbiota intestinal por culpa de antibióticos puede conducir a una susceptibilidad a las infecciones por *C. difficile*. Esta bacteria coloniza el tracto gastrointestinal y causa diarrea y colitis pseudomembranosa[17].

La infección por *C. difficile* puede ser recurrente: hay una resolución de los síntomas cuando se está tratando, con reaparición de síntomas 2 a 8 semanas después de haber parado el tratamiento.[17]

Se estima que la gestión total de CDI en 2006 supuso un gasto de 3 mil millones de euros a la Unión Europea. [10] Hay por lo tanto un gran interés en la búsqueda de tratamientos eficaces y menos costosos, que disminuyan el tiempo de hospitalización y las recidivas.

#### 4.3.2 **Papel de la microbiota en la Infección por Clostridium difficile (CDI)**

##### 4.3.2.1 Microbioma sano capaz de prevenir la colonización

Un microbioma normal es capaz de prevenir la colonización por *C. difficile* gracias a varios mecanismos:

- Competición por nutrientes: una microbiota sana puede inhibir la germinación y el crecimiento de *C. difficile*. Una microbiota sana es capaz de consumir los metabolitos microbianos y los generados por el huésped.
- Alteración de los aspectos clave de la fisiología de *C. difficile* como la germinación de espora y crecimiento vegetativo con producción de toxinas. Una subpoblación de la microbiota intestinal lleva a cabo la transformación de los ácidos biliares primarios a secundarios. Los ácidos biliares secundarios tienen propiedades químicas diferentes e inhiben el crecimiento y la producción de toxinas. [1, 16]

- Estimulación de las respuestas del huésped: la comunicación entre la microbiota y el sistema inmune resulta en una respuesta inmune controlada. La microbiota es capaz de estimular la producción de péptidos antimicrobianos y de IgA que mantiene la composición de la microbiota

#### 4.3.2.2 Disbiosis del microbioma intestinal facilita la infección

La disrupción de la microbiota se debe a factores como el uso de antibióticos, drogas, dieta o inflamación y pueden causar el desarrollo de CDI. [1] La recurrencia de CDI después de una terapia antimicrobiana es un problema en aumento. Se ha observado que pacientes con CDI recurrente tienen una diversidad del microbioma intestinal disminuida y un menor número de bacterias comparado con individuos sanos.

Una microbiota alterada puede resultar en la falta de resistencia a la colonización, debida a los cambios estructurales (eliminación selectiva de algunas bacterias que sirven de barrera) o metabólicos en el entorno.

- La pérdida de miembros específicos de la comunidad afecta potencialmente a los niveles de metabolitos producidos por el huésped, resultando en un estado funcional que promueve la germinación de esporas y el crecimiento vegetativo
- Los cambios producidos por antibióticos provocan un desequilibrio homeostático a través de alteraciones en la barrera intestinal y resulta en defectos inmunes de la mucosa.[7]
- Las toxinas producidas por *C. difficile* pueden estimular la producción de citoquinas inflamatorias, neutrófilos y anticuerpos antitoxina.[1]
- La ausencia de transformación de los ácidos biliares primarios conlleva una ausencia de inhibición del crecimiento y de la producción de toxinas.

#### 4.3.3 **Tratamiento de la infección con TMF**

El tratamiento de primera línea de CDI con metronidazol o vancomicina está asociado con una reaparición del 10-25% [6, 7] En vez de confiar en antibióticos para eliminar el patógeno, se puede actuar modificando la microbiota introduciendo una comunidad de microorganismos estable para reparar o reemplazar esa microbiota alterada. Se restauran así las cepas que faltan y se rompe el ciclo de recurrencia de CDI.[7]

El modelo fisiopatológico que implica a microorganismos que transforman ácidos biliares explica la alta eficacia clínica del trasplante de microbiota fecal (TMF) en el control de CDI recurrentes con ratios de curación del 80% después de un único tratamiento, y 90% después de varios tratamientos. [16]

Además de introducir la microbiota del paciente se piensa que los metabolitos microbianos, los ácidos grasos de cadena corta y las bacteriocinas pueden ser cruciales en el tratamiento de CDI.[9]

TMF representa una alternativa terapéutica efectiva en el tratamiento de CDI. [6] El trasplante fecal tiene efectividad clínica y esto se ha asociado a un aumento de la complejidad de la microbiota gracias al establecimiento de los microbios trasplantados en la comunidad del hospedador.[1]

TMF se ha usado en pacientes con colitis grave o fulminante como alternativa a una colectomía y ha sido asociado a una reducción de la mortalidad en algunos estudios. Aun así, se necesitan más estudios. Los protocolos varían según las instituciones.

Recomendaciones[17]

- El TMF está altamente recomendado para CDI recurrente. Está típicamente definido como tres o más episodios confirmados a pesar del tratamiento antibiótico adecuado o dos episodios que provocaron una hospitalización.
- Para pacientes con infecciones recurrentes que son fulminantes, se recomienda TMF temprano (en la primera o segunda recurrencia)

La eficacia de TMF ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados aleatorizados y abiertos; cura del 70% al 90% después de un periodo de 10 a 18 semanas. En un meta análisis de ensayos clínicos aleatorizados que comparaban TMF con placebo o antibióticos, la curación era de un 68% para TMF comparado con 44% para el comparador. De la misma forma, en un ensayo aleatorizado con 64 pacientes con CDI recurrente que no estaba incluido en el meta-análisis, la resolución de la infección ocurría más frecuentemente en pacientes tratados con vancomicina de 4 a 10 días seguido por TMF (92%) que en pacientes tratados 10 días solamente con vancomicina o fidaxomicina (42%). La alteración de la microbiota del colón parece ser estable. En un estudio observacional que incluía 137 pacientes que se sometieron a TMF por CDI recurrente, se observó que 82% de los pacientes seguían curados en la revisión a los 22 meses del trasplante[7]

CDI ha sido asociado con infecciones sistémicas. TMF puede disminuir el nivel de esa asociación. En un estudio de cohortes prospectivo de 290 pacientes con CDI recurrente, el tratamiento con CDI estaba asociado con un riesgo disminuido de BSI en los 90 días comparado con la terapia antibiótica para CDI. El grupo con TMF tenía también menos días de hospitalización y un aumento de la supervivencia global comparado con el grupo que usó antibiótico.[7]

Aunque cada vez haya más evidencia que sugiere la utilidad de TMF como terapia inicial de CDI, este enfoque necesita más estudio antes de poder recomendarse como rutina. [7]. Se observan limitaciones en los meta análisis como la falta de uniformidad en los estudios (definiciones), falta de estandarización (tratamiento pre-trasplante), heterogeneidad de los pacientes, sesgos en las publicaciones y la necesidad de estudios clínicos aleatorizados.[10]

#### **4.3.4 Posibles biomarcadores de predicción de éxito**

Como hemos visto, el 20% de las CDI recurrentes no se consiguen curar con el TMF. Lo ideal sería poder encontrar marcadores capaces de predecir el éxito de un trasplante fecal. Un estudio dice que buscar marcadores potenciales de la respuesta al TMF es factible. Presenta la combinación de la concentración urinaria de pCS (p Cresil sulfato) y la concentración fecal de LCA (ácido litocólico) de los pacientes como el marcador con más valor predictivo del éxito del TMF (valor predictivo del 100%). [16]

## 4.4 Efectos adversos

### 4.4.1 Eventos adversos

Muchos estudios confirman que los eventos adversos menores serían los más probables, incluyen diarrea (10,6%), hinchazón (9,1%), dolor abdominal (7,6%), fiebres bajas, flatulencia. Todos se resuelven en días o semanas.

Los eventos adversos graves son menos frecuentes: fiebre alta, infección y sepsis, perforación, sangrado, aspiración por las medicaciones de sedación, neumonía, empeoramiento de la inflamación intestinal, transmisión de patógenos, reactivación de citomegalovirus, muerte. [7]

En general, TMF es seguro, con efectos adversos leves y transitorios. Sin importar la forma de administración TMF está asociado con el riesgo potencial de transmisión de agentes infecciosos. En 2019, la FDA publicó una alarma de seguridad subrayando dos casos (uno mortal) de *Escherichia coli* productor de B lactamasa de espectro extendido. No se sabe cuánto contribuyó la infección por *E. Coli* a la mortalidad, uno de los pacientes tenía neutropenia y seguramente fuera el factor determinante. Los otros pacientes que recibieron estas mismas cápsulas no sufrieron una enfermedad relacionada con esta bacteria. Aun así, la FDA recomienda un cribado de donantes y pruebas a las heces para buscar organismos multirresistentes, así como evitar el TMF en pacientes neutropénicos. [7]

### 4.4.2 Efectos adversos potenciales

Los eventos adversos potenciales del trasplante fecal pueden ser inducción de enfermedades crónicas (síndrome metabólico, autoinmune, cáncer...) o la transmisión de agentes infecciosos (virus, bacterias.)

### 4.4.3 Pacientes de riesgo

El TMF está contraindicado en pacientes que tienen una inmunosupresión severa o una cirrosis descompensada ya que hay riesgo de que provoque una infección entérica transmitida por las heces del donante. Aun así, un estudio retrospectivo de pacientes inmunocomprometidos que recibieron TMF para tratar Infección por *Clostridium difficile* recurrente (rCDI) se muestra que no tuvieron complicaciones infecciosas[14]

## 4.5 Líneas de investigación

Como hemos visto anteriormente, varios estudios muestran que existe una asociación entre cambios en la microbiota intestinal y muchas enfermedades[13]. El FMT tiene como objetivo reestablecer un microbioma sano y se ha comenzado por lo tanto a examinar si se puede utilizar como terapia más allá de la infección por *C. difficile*.

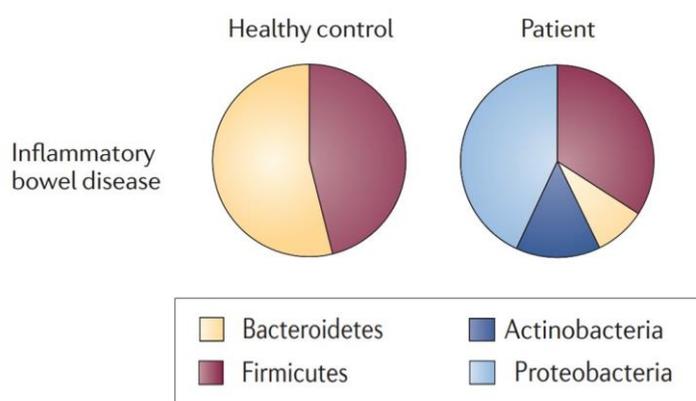
El objetivo de este apartado es tratar algunas de las líneas de investigación, elegidas con el objetivo de dar una visión panorámica de las posibilidades del TMF.

### 4.5.1 Trasplante de Microbiota Fecal en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es una enfermedad multifactorial crónica que afecta al tracto gastrointestinal y es el resultado de una respuesta inmune aberrante frente a antígenos lumenales en personas con predisposición genética[14]. En la última década, la EII se ha convertido en una de las patologías humanas más importantes relacionadas con la microbiota intestinal.[4] La disbiosis de la microbiota intestinal se caracteriza por una reducción significativa de los anaerobios obligados como los miembros del phyla Bacteroidetes y

Firmicutes; y un aumento considerable de los anaerobios facultativos como el Phyl.a Actinobacteria y Proteobacteria como *Escherichia coli*. Una disminución de los anaerobios obligados provoca la disminución de la liberación de componentes antiinflamatorios, lo que provoca un aumento de la inflamación. [14]

Aunque las bases microbianas de EII son mucho más complejas y variables que para rCDI,[14]se está investigando el uso del trasplante de microbiota fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII): tanto en la Colitis Ulcerosa (CU) como en la enfermedad de Crohn (EC).



**Figura 2 Disbiosis asociada con la Enfermedad Inflamatoria Intestinal**

Adaptado de *Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. Nat Rev Microbiol. 2011;9:279-290. [4]*

En el estudio de El Nachef, llevado a cabo con 38 pacientes con EII se obtuvieron resultados que justifican el uso seguro de TMF en EII. Además, esta pequeña cohorte muestra la eficacia de TMF en EII. Estos datos piloto del análisis microbiano indican que UC puede ser más receptiva que CD. [18]

Los datos preliminares sugieren que el TMF tiene el potencial para ser un tratamiento efectivo para la colitis ulcerosa cuando los tratamientos estándar han fallado.[18] Desgraciadamente, los estudios no son uniformes en protocolo, ni en forma de administración, ni control.[14] Además, la dosis y la forma de administración para TMF siguen sin estar claras[19]. Una única dosis puede servir para CDI pero no para la EII[14].

**Tabla 2 Comparación de especies de bacterias presentes en las heces de los pacientes después de un TMF**

Adaptado de *Specific Bacteria and Metabolites Associated with Response to Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2019;156:1440-1454[20]*

Remisión		Ausencia de Remisión	
Especie	Filo	Especie	Filo
<i>Eubacterium hallii</i>	Firmicutes	<i>Fusobacterium</i>	Fusobacteria
<i>Roseburia inulivorans</i>	Firmicutes	<i>Escherichia</i>	Proteobacteria
<i>Ruminococcus bromii</i>	Firmicutes	<i>Suterella</i>	Proteobacteria
		<i>Prevotella</i>	Bacteroidetes

Se ha conseguido identificar una bacteria comensal que tiene un papel protector en la enfermedad de Crohn: *F. prausnitzii*. La riqueza del donante es un parámetro a tener en cuenta.

Recientemente, se ha identificado también la molécula antiinflamatoria producida por esta bacteria comensal. Veremos en el apartado de las tendencias que en el futuro se podrá fabricar una microbiota artificial.[14]

#### **4.5.2 TMF como tratamiento de la obesidad**

En la obesidad o enfermedad metabólica se observa con frecuencia un desequilibrio de la composición de la microbiota intestinal o de sus funciones. Tanto en los ratones como en el hombre, la obesidad se caracteriza por una disminución de la diversidad de la microbiota acompañada por un aumento de la abundancia de bacterias conocidas por su actividad pro inflamatoria[21]

Se llevaron a cabo estudios de transferencia de microbiota en ratones libres de gérmenes. Inicialmente se pensaba que la microbiota intestinal, por su habilidad para fermentar carbohidratos no digeribles puede aumentar la cantidad de energía obtenida de la dieta, pero datos más recientes sugieren que la relación es mucho más compleja, implicando mecanismos de inflamación.[1]

Un estudio llevado a cabo en julio de 2019 describe el TMF de un paciente flaco a 11 receptores obesos sin síndrome metabólico, se administraron dos cápsulas separadas de dos semanas. Smits et al. no constataron una pérdida de peso en los receptores, pero informaron de que la composición de los receptores obesos estaba más cerca del donador que lo que estaba al comenzar el estudio. Actualmente no hay pruebas que demuestren que la TMF de pacientes flacos a personas con sobrepeso pueda inducir a una pérdida de peso significativa. Aunque estos resultados puedan parecer decepcionantes, estos estudios no invalidan el concepto según el cual la microbiota intestinal es un elemento que contribuye a la regulación del peso, sino que subrayan la necesidad de estudiar los factores que determinan la eficacia del TMF.

Se encuentran dificultades con la resiliencia de la microbiota intestinal, es decir, su capacidad de volver a su composición inicial. En el caso de las infecciones por *C. difficile* el objetivo principal es restaurar la función barrera de la microbiota. En cambio, en este caso queremos reemplazar una microbiota disfuncional por una funcional. Tiene más importancia la preparación (todavía no se sabe la influencia de la viabilidad de las bacterias en su capacidad para colonizar) y el número y modalidad de administración.[21]

Además, se mantienen los problemas de composición inicial de la microbiota intestinal, la variabilidad de la microbiota de los donantes y la influencia de los tratamientos concomitantes.[21]

#### **4.5.3 Tratamiento de la Depresión**

Hay estudios que han demostrado que el trasplante de “microbiota depresiva” derivada de personas con MDD(Major Depressive disorder) provoca comportamientos depresivos en ratones comparado con la colonización con “microbiota sana” de pacientes control sanos. [6]

#### **4.5.4 Enfermedades neurológicas**

Una nueva área de investigación se centra en el estudio de sobre la respuesta del sistema nervioso central y periférico a las diferentes señales de la microbiota, en particular la microbiota intestinal. Estos estudios muestran que la microbiota intestinal puede jugar un papel esencial en el eje “intestino-cerebro”. Cambios en la microbiota han sido asociados a una variedad de enfermedades neurológicas como autismo, depresión y esclerosis múltiple. [1]

### **4.6 Desafíos éticos**

#### **4.6.1 Luchar contra el desconocimiento sobre el impacto a largo plazo**

No se conocen los efectos a largo plazo del TMF. Hemos visto que no sólo puede influenciar en enfermedades relacionadas con el sistema digestivo, sino que la microbiota interacciona con el sistema nervioso central y puede afectar al funcionamiento cerebral y al comportamiento.[6] La manipulación de la microbiota intestinal con TMF podría afectar al cerebro, “esculpiendo comportamiento. Al transferir microbios que alteran el comportamiento, TMF puede acarrear como consecuencia la alteración de la personalidad e identidad de la persona. [6]

Debido a nuestro limitado conocimiento sobre microbioma humano es un reto identificar y explicar los riesgos potenciales y beneficios a los pacientes que aceptan un TMF.[6] Es muy complicado que el consentimiento del paciente sea realmente informado.

#### **4.6.2 Adelantarse a los usos indebidos**

El interés y la confianza puesta en el TMF se deben principalmente a la efectividad que ha demostrado para el tratamiento de la CDI. Pero es que además, el TMF es percibido como “natural”, “orgánico” y por lo tanto incorrectamente considerado como “más seguro” [13, 14] . Esta lógica es peligrosa. Como es un tratamiento relativamente nuevo corre el riesgo de ser percibido como la panacea para el tratamiento de una multitud de enfermedades. Se deben seguir criterios rigurosos en las indicaciones.

Se necesita una regulación clara y homogénea en todos los países. Algunos científicos piensan que la regulación de la FDA al ser “demasiado estricta”, promueve la búsqueda de este tratamiento fuera de las instituciones médicas.[6] Las publicaciones en internet de experiencias haciendo un “trasplante de microbiota fecal casero” son cada vez más numerosas. De la misma forma que para trasplante de órganos y tratamientos con células madre, nos podemos adelantar a un “turismo TMF”, en el que los pacientes buscan intervenciones en países con poca regulación.[13]

#### **4.6.3 Protección de datos, propiedad intelectual y beneficios económicos**

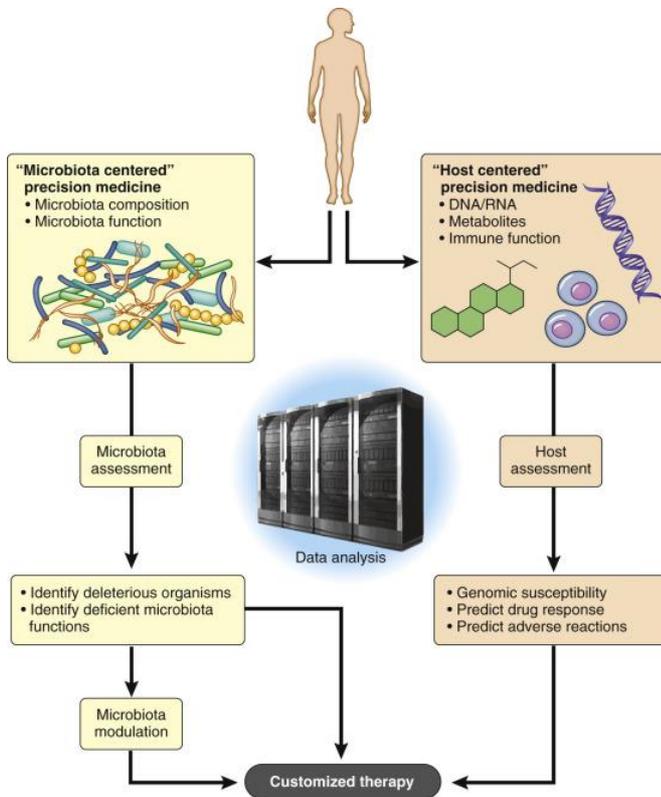
Existe la posibilidad que el DNA microbiano contenga incluso más información sobre la persona que su propio DNA, de alguna forma cada individuo posee su propia “huella microbiana”. Los científicos y médicos deben tener cuidado cuando manejan e interpretan esta información. Por ejemplo, debido a la estigmatización social de las enfermedades mentales, si se descubren más relaciones entre estas y la microbiota intestinal, la privacidad y la confidencialidad de las pruebas de selección de donantes se vuelven realmente importantes.[6]

¿Se debería dejar que se patenten perfiles de microbiota? Con el avance de la investigación sobre lo que constituye un perfil microbiológico “óptimo”, se podrán conocer cuales son los

donantes “óptimos”. Patentar un “perfil microbiológico óptimo” podría generar muchos beneficios y permitir el control sobre la accesibilidad a microbiota. [6]

## 4.7 Tendencias e innovación farmacoterapéutica

### 4.7.1 Importancia de la microbiología en la clínica: medicina personalizada y precisión



Vemos un aumento claro de la investigación sobre el microbioma. Quizás, aparecerá una rama clínica de la microbiología que estudie la fisiología, la patología, el diagnóstico, la terapia y la prevención de las alteraciones de la estructura de la comunidad del microbioma.[2] El asesoramiento del estado funcional de la microbiota intestinal y la manipulación terapéutica del microbioma será seguramente fundamental en el desarrollo de la medicina de precisión.[1]

Figura 3 Incorporación de la microbiota en el paradigma del desarrollo de la medicina de precisión

de Young VB. *The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. BMJ*. 2017;356:831

### 4.7.2 Del TMF a una microbiota artificial

La composición fecal es muy variable y esto complica el uso del TMF como tratamiento. TMF es un sector en constante desarrollo y se está moviendo rápidamente hacia el uso de un producto bacteriano derivado de heces que sea “limpio”, consistente y preparado comercialmente en un ambiente seguro y controlado. [6] Aunque la mayoría de las instituciones siguen utilizando un método más tradicional de TMF (trasplante de todo el ecosistema de la materia fecal), se han hecho intentos de utilizar un grupo de bacterias sacadas de una porción de toda la microbiota fecal, lo que es considerado seguro y reproducible. [13] Se buscan microbios presentes en comunidades de individuos sanos y administrarlos como único agente o como comunidades de diseño.[1] El desarrollo de estos sustitutos de heces para TMF está en plena investigación. Una mezcla sintética de 30 bacterias (aisladas en un cultivo puro e identificadas por secuenciación rRNA 16S y perfil de susceptibilidad a antibióticos) se utilizó en un estudio de dos adultos con CDI recurrente. [7]

#### 4.7.3 Fármacos que actúen en las señales

La investigación de fármacos que actúen en las señales e interacciones huésped-microbioma e intra-microbioma será también un campo importante en el futuro. De momento, hay una falta de conocimiento de las señales bioquímicas y las estructuras micro-ecológicas que arman las diferentes poblaciones bacterianas, las bases de su mantenimiento y su funcionalidad coordinada.[2]

### 5 CONCLUSIONES

1. El microbioma intestinal suscita cada vez más interés en la comunidad científica. El avance de las técnicas analíticas contribuye a la comprensión de la variabilidad inter e intraindividual de la microbiota. Algunas enfermedades han sido asociadas con disbiosis intestinales, modificando el enfoque terapéutico.
2. El trasplante de microbiota fecal es un tratamiento adecuado para las infecciones por *Clostridium difficile* recurrentes. En general, el TMF es una terapia segura que presenta pocos efectos secundarios y leves. Sin embargo, los eventos adversos graves que se han notificado preocupan e invitan a una selección de los donantes y unas pruebas a las muestras heces cada vez más estrictas. La ausencia de una regulación unificada, la falta de centros especializados y la dificultad de reclutamiento de donantes, son limitaciones claras del trasplante de microbiota fecal (TMF).
3. Como todas las nuevas técnicas y tratamientos, el trasplante de microbiota fecal plantea muchos desafíos éticos para los investigadores, los juristas y los clínicos. A medida que el conocimiento sobre el papel del microbioma en la fisiología gana importancia, surgen dudas sobre los efectos a largo plazo del TMF, su uso indebido y la protección de datos.
4. La investigación del TMF tiene muchos frentes abiertos, se investiga su uso en muchas otras patologías: enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad, depresión y enfermedades neurológicas entre otras.
5. Para la comprensión integral de los procesos biológicos y profundizar en el entendimiento de cómo sus interacciones internas y con otros sistemas pueden implicar la aparición de nuevas propiedades, se necesita un enfoque global. La tendencia es hacia el aumento del conocimiento sobre el microbioma y un incremento de su valor clínico. La innovación permite introducir mejoras y posibilitará una terapia más dirigida, más personalizada y puntera.

### 6 BIBLIOGRAFÍA

1. Young, V.B. 2020, "The Human Microbiome" in *Goldman-Cecil Medicine*, eds. L. Goldman MD & A.I. Schafer MD, pp. 1795-1803.e2.
2. Baquero, F. & Nombela, C. 2012, "The microbiome as a human organ", *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 18, pp. 2-4.
3. Lynch, S.V. & Pedersen, O. 2016, "The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease", *N Engl J Med*, vol. 375, no. 24, pp. 2369-2379.
4. "The Integrative Human Microbiome Project: Dynamic Analysis of Microbiome-Host Omics Profiles during Periods of Human Health and Disease", 2014, *Cell Host & Microbe*, vol. 16, no. 3, pp. 276-289.
5. Spor, A., Koren, O. & Ley, R. 2011, "Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome", *Nature Reviews.Microbiology*, vol. 9, no. 4, pp. 279-90.

6. Ma, Y., Liu, J., Rhodes, C., Nie, Y. & Zhang, F. 2017, "Ethical Issues in Fecal Microbiota Transplantation in Practice", *American Journal of Bioethics*, vol. 17, no. 5, pp. 34-45.
7. Borody, T.J. & Ramrakha, S. 2020, Jan 09,-last update, *Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent Clostridioides (formerly Clostridium) difficile infection*. Available: <https://www.uptodate.com>.
8. Swidsinski, A. & Loening-Baucke, V. 2019, June 10,-last update, *Spatial organization of intestinal microbiota in health and disease*. Available: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
9. Rode, A.A., Bytzer, P., Pedersen, O.B. & Engberg, J. 2019, "Establishing a donor stool bank for faecal microbiota transplantation: methods and feasibility", *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, vol. 38, no. 10, pp. 1837-1847.
10. Verbeke, F., Janssens, Y., Wynendaele, E. & De Spiegeleer, B. 2017, "Faecal microbiota transplantation: a regulatory hurdle?", *BMC gastroenterology*, vol. 17, no. 1, pp. 128.
11. Competent Authorities on Substances Of Human Origin Expert Group May 14, 2019, "Meeting for Tissues and Cells", SyndiGate Media Inc, .
12. Cammarota, G., Ianiro, G., Kelly, C.R., Mullish. 2019, "International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice", *Gut*, vol. 68, no. 12, pp. 2111-2121.
13. Zhang, F., Zhang, T., Zhu, H. & Borody, T.J. 2019, "Evolution of fecal microbiota transplantation in methodology and ethical issues", *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 49, pp. 11-16.
14. Sunkara, T., Rawla, P., Ofosu, A. & Gaduputi, V. 2018, "Fecal microbiota transplant - a new frontier in inflammatory bowel disease", *Journal of inflammation research*, vol. 11, pp. 321-328.
15. , *Resumen de 2018 en 12 Logros*2019, Enero 4,-last update. Available: <https://bellvitgehospital.cat/es/actualidad/noticia/resumen-de-2018-en-12-logros>.
16. Farowski, F., Solbach, P., Tsakmaklis, A., et al 2019, *Potential biomarkers to predict outcome of faecal microbiota transfer for recurrent Clostridioides difficile infection*.
17. Kelly, C.P., Lamont, J.T. & Bakken, J.S. 2020, Mar-last update, *Clostridioides (formerly Clostridium) difficile infection in adults: Treatment and prevention*. Available: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
18. El-Nachef, N., Piceno, Y.M., Kassam, Z., Ablaza, A., Zydek, M. 2017, "The Role of Fecal Microbiota Transplantation in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Results from a Parallel Inflammatory Bowel Disease Cohort Study", *Gastroenterology*, vol. 152, no. 5, pp. S1008.
19. Cohen, R.D. & Stein, A.C. 2020, Mar 25,-last update, *Management of moderate to severe ulcerative colitis in adults*. Available: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
20. Paramsothy, S., Nielsen, S., Kamm, M.A., Deshpande, N.P., Faith, J.J., Clemente, J.C., Paramsothy, R., Walsh, A.J., van den Bogaerde, J., Samuel, D., Leong, R.W.L., Connor, S., Ng, W., Lin, E., Borody, T.J., Wilkins, M.R., Colombel, J., Mitchell, H.M. & Kaakoush, N.O. 2019, "Specific Bacteria and Metabolites Associated With Response to Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Ulcerative Colitis", *Gastroenterology*, vol. 156, no. 5, pp. 1440-1454.e2.
21. Le Roy, T., Aron-Wisnewsky, J. & Clément, K. 2020, "Le transfert de microbiote fécal : quel potentiel thérapeutique dans le traitement des maladies métaboliques ?", *Nutrition Clinique et Métabolisme*, .