

Trasplante de microbiota fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal

L Garrido-Treviño¹, A Monserrat Guillén-Graf², Francisco Bosques-Padilla³

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, México¹, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, México², Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, México³

Luis Garrido-Treviño:lgarridot@gmail.com

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal es un trastorno gastrointestinal crónico inmunomediado multifactorial cuya incidencia y prevalencia ha aumentado en los últimos años. El consumo de dietas occidentales altas en grasas y azúcares refinados altera la composición de la microbiota intestinal. La disbiosis contribuye a una disregulación inmune a nivel intestinal que culmina y perpetúa un ciclo de inflamación aguda y crónica sobre la mucosa. El trasplante de microbiota fecal (FMT) es una modalidad terapéutica que reconstituye una microbiota de un hospedador sano en el recipiente del trasplante. En el futuro, nuevos estudios permitirán definir el papel de FMT en el tratamiento de la EII, así como su incorporación dentro de las guías de práctica clínica.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal (EII), trasplante de microbiota fecal (TMF), microbiota, disbiosis, infección *Clostridioides difficile* (CDI), tratamiento.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno gastrointestinal crónico inmunomediado, que comprende dos entidades patogénicas relacionadas, la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). En términos de clasificación, la colitis ulcerosa se caracteriza por inflamación de la mucosa del intestino grueso, mientras que la enfermedad de Crohn es de carácter transmural y puede afectar cualquier parte del tracto digestivo^{1,2}. El paradigma actual de la EII involucra la interacción compleja de 3 factores: susceptibilidad genética, inmunidad del huésped y factores ambientales. La alteración de estos elementos predispone a una disregulación inmune a nivel intestinal que culmina y perpetúa un ciclo de inflamación aguda y crónica sobre la mucosa³. Dentro de los factores ambientales, el aumento de incidencia⁴ de EII puede ser atribuido a una menor exposición a patógenos -hipótesis de higiene-⁵ y cambios en la composición de la dieta. La dieta "occidental" baja fibra y alta en carne roja, grasas saturadas y azúcares refinados se ha asociado con el desarrollo de EII, presumiblemente al influir la composición y la diversidad de la microbiota intestinal⁶.

La microbiota es el conjunto de microorganismos - bacterias, arqueas, virus y hongos- que coexisten en un determinado ambiente. Los microorganismos que habitan el tracto gastrointestinal influyen en la salud del huésped a través de la modulación selectiva sobre absorción de nutrientes, síntesis de vitaminas, resistencia a la colonización, regulación de respuesta inmune, entre otras^{7,8}. La disbiosis es una composición anormal de la microbiota, con alteraciones tanto en la composición

Abstract

Inflammatory bowel disease is a multifactorial immune-mediated chronic gastrointestinal disorder whose incidence and prevalence have increased in recent years. The consumption of western diets high in fats and refined sugars alters the composition of the intestinal microbiota. Dysbiosis contributes to an immune dysregulation at the intestinal level that culminates and perpetuates a cycle of acute and chronic inflammation on the mucosa. Fecal microbiota transplantation (FMT) is a therapeutic modality that reconstitutes a microbiota from a healthy host in the transplant recipient. In the future, new studies will make it possible to define the role of FMT in the treatment of IBD, as well as its incorporation into clinical practice guidelines.

como en la diversidad de la microbiota.. Estas alteraciones se han descrito para infección *Clostridioides difficile* (CDI), EII, SII, encefalopatía hepática, síndrome metabólico y otras enfermedades crónicas sin establecer si son causa o consecuencia de dichas patologías. En épocas recientes ha cobrado relevancia las posibles implicaciones terapéuticas que podría conllevar la modulación selectiva de la microbiota. Considerando el caso de EII, la pérdida del mecanismo de barrera del epitelio intestinal incrementa la exposición al repertorio antígeno de la microbiota, creando un círculo vicioso de disregulación inmune que exacerba la enfermedad, causando brotes o recaídas^{10,11}.

En este sentido, si se inserta la disbiosis dentro de la fisiopatología de EII, es vital investigar el impacto de la reintroducción selectiva de una microbiota sana en sujetos con EII. El objetivo de esta revisión narrativa es describir el fundamento, metodología y usos actuales del trasplante de microbiota fecal en el contexto de EII.

Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal (TMF) - también referido como bacterioterapia fecal o reconstitución de flora fecal¹² - fue descrito por primera vez en 1989 en el manejo de enfermedad inflamatoria¹³ y consiste en la infusión de material fecal desde un donador sano con el propósito de reestablecer un equilibrio trans-reino para promover una recuperación de homeostasis microbiana en un ambiente colónico disbiótico^{14, 15}.

Actualmente su uso no está aprobado como terapéutica por la FDA (*Food and Drug Administration*). Lo clasifican como un producto biológico y una droga para el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de alguna

enfermedad humana¹⁶. En 2016 en su comunicado sobre el uso de TMF para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* que no responde a terapia estándar, se determinó que, para cualquier otra indicación, incluida la EII, se necesita una nueva licencia de fármaco en investigación y éste solo se puede utilizar en el marco de un ensayo clínico^{17,18}.

De las limitaciones que existen en la actualidad para el TMF se señalan el reclutamiento de donadores, los estudios diagnósticos iniciales, la recolección y almacenamiento de las muestras. Se ha sugerido el uso de incentivos económicos y educación al público para promover la donación¹⁹. Además, se han estimado costos para encontrar un donador ideal, con las pruebas diagnósticas séricas y en heces, que se extienden por arriba de \$1000 dólares²⁰. Se han promovido alternativas como el banco de heces sin fines de lucro OpenBiome en los EE. UU. Que proporciona a los hospitales material fecal congelado y examinado listo para uso clínico^{21,22}.

La FDA describe un banco de materia fecal como un establecimiento que colecta, prepara y almacena los productos de trasplante de materia fecal para su distribución para su uso en terapias o investigación clínica. En su comunicado se establece que ante la posibilidad de requerir un TMF se necesita tener un consentimiento informado que establezca que es una terapia en investigación, que se ha obtenido de un banco de materia fecal y que los donadores sean calificados y cumplan las pruebas de sangre y heces periódicas^{16,17}.

La materia fecal puede ser de donadores alogénicos y autólogos. Los donadores alogénicos se adoptan con mayor frecuencia porque han demostrado una eficacia mayor en comparación con una fuente autóloga²³. En la mayoría de los casos son donadores relacionados, y aunque anteriormente se pensaba que era mejor, se ha encontrado que algunos familiares pueden tener también el mismo grado de disbiosis²⁴.

Se han analizado opciones para optimizar los protocolos de donación como establecer criterios universales, considerando la individualización en casos especiales^{15,23}. En los diferentes protocolos internacionales se sugiere iniciar con una historia clínica por escrito y una entrevista personal para conocer antecedentes patológicos, estilo de vida, e identificar factores de riesgo. De preferencia ser hombres o mujeres menores de 60 años, no obesos, no ser cónyuge u otra persona con la que cohabita²⁵⁻²⁸. Se deben realizar estudios paraclínicos generales de sangre y heces a todos los interesados, y solicitar estudios específicos si el caso lo amerita de acuerdo con región geográfica, condiciones clínicas o antecedentes de los donadores. En la *Tabla 1* se resumen los criterios de las guías internacionales actuales.^{17,25,26}

La materia fecal puede utilizarse en fresco o previamente congelada. No existen estudios aleatorizados que comparen los diferentes protocolos de preparación para materia fecal fresca. Una vez obtenida la muestra se sugiere utilizarse en las siguientes 6 horas. Se diluyen en solución salina al 0.9% para aumentar el volumen de las heces^{26,25}. Una vez diluidos se extraen en jeringas y se administran al receptor. No existen pautas sobre la cantidad de heces que se deben administrar, en general se utilizan de 30 a 50 gramos de heces.^{14,26}

Para las preparaciones congeladas se sugiere aplicar glicerol al 10% para evitar el daño de las bacterias por la temperatura. Se deben almacenar a -80 ° C. y descongelar con agua a 37°C y ser infundido en las próximas 6 horas siguiendo el mismo proceso de las heces frescas²⁶.

En los ensayos clínicos para el tratamiento de la infección por Clostridioides no se ha encontrado una diferencia en su seguridad y efectividad²⁸. En un estudio reciente en pacientes con CU recurrente activa, la administración de materia fecal fresca disminuyó la pérdida de beneficio de los microorganismos y metabolitos administrado en las primeras 6 horas.²⁹

El TMF puede ser realizado por diferentes vías de administración 23:

- Intestino superior: cápsulas de microbiota
 - Intestino medio (más allá del segundo segmento duodenal): mediante endoscopia, sonda nasoyeyunal, sonda enteral transendoscópica del intestino medio, estoma del intestino delgado o gastroyeyunostomía endoscópica percutánea.
 - Intestino inferior: colonoscopia, enema, estoma de íleon distal, estoma después de colostomía y sonda enteral transendoscópica colónica.

La vía de administración más común es colonoscopia seguida de enema²⁴. Una cantidad de 200 a 500 ml de suspensión fecal se puede administrar de forma segura al colon. Cuando se aplica al tracto gastrointestinal superior, los volúmenes totales de suspensión fecal deben ser mucho más bajos²⁵. Se estima que las vías inferiores son más eficaces que las vías superiores³⁰. Además, la tasa de eventos adversos graves es mayor en el TMF por tracto GI superior^{31,32}. Se sugiere un lavado intestinal con polietilenglicol antes del procedimiento si se realiza trasplante por vía superior o colonoscopia. En la administración vía enema no se establece como pertinente algún tipo de preparación²⁶.

Existen actualmente formulaciones encapsuladas para administración vía oral que ofrecen una alternativa para el TMF en enfermedades crónicas. Han demostrado eficacia en Clostridioides y recientemente en mantenimiento a largo plazo de CU³³. Son menos costosos, tienen menos eventos adversos y son más fáciles de administrar³⁰. De los inconvenientes de las cápsulas se menciona el proceso de congelación, el almacenamiento y su transporte³³. Las cápsulas deben almacenarse a -20 ° C o menos y el paciente debe tomarlas en menos de 90 minutos después de retirarlas del congelador³⁴.

Como se mencionó anteriormente, la vía de administración juega un papel en los efectos adversos, por ejemplo, la aspiración de contenido fecal con la administración nasogástrica, en colonoscopia con riesgo de perforación y sangrado, y trastornos respiratorios asociados con la sedación^{35,36}. Se pueden presentar efectos adversos leves como diarrea, constipación, dolor abdominal y fiebre que suelen resolverse en días o semanas³⁷. Aunque poco frecuentes, se describen resultados en mortalidad como un caso de neumonía progresiva, y casos con respuesta inicial satisfactoria que desarrollaron perforación intestinal³⁶. Se describe dos casos de bacteriemia por E. coli BLEE resistente

a fármacos transmitida por TMF en donde ambos casos se vincularon al mismo donante de heces. Uno de los pacientes falleció.^{38,39}

Existe poca información sobre efectos adversos a largo plazo³⁶. Teóricamente existe el riesgo a largo plazo de obesidad, síndrome metabólico, enfermedades autoinmunes y cáncer de colon³⁹. Saha y cols. (2021) describieron que, durante el seguimiento a largo plazo, los nuevos diagnósticos más comunes fueron ganancia de peso, enfermedades gastrointestinales (diarrea crónica, SII)

e infecciones asociadas y que solo 23 pacientes habían fallecido por causas no atribuible a TMF⁴⁰.

Entre los pacientes con EII, hay un subconjunto de pacientes que desarrollarán un brote de EII, que se manifestará con fiebre y aumentos en los marcadores inflamatorios junto con síntomas típicos intestinales (4, 23, 43-44). A pesar de las complicaciones, los beneficios de TMF deben equilibrarse con los riesgos asociados en pacientes infección por *C. difficile* recurrente o refractaria^{38,41,43}.

Tabla 1. Comparación de las guías internacionales para el screening en donadores de TMF

	<i>International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice</i> ⁴¹	<i>European consensus conference on faecal microbial transplantation in clinical practice</i> ⁴²	<i>Australian consensus statement for the regulation, production and use of faecal microbiota transplantation in clinical practice</i> ⁴³
Características clínicas	Exposición actual o previa: VIH, hepatitis B o C, sífilis, virus linfotrópico T humano I y II Uso de drogas, comportamiento sexual de alto riesgo Trasplante previo de tejido/órgano Hospitalización reciente Viajes de alto riesgo, turismo médico -6 meses tatuaje, piercing, acupuntura -3 meses infección por patógenos entéricos -3 meses de vacunación con un virus vivo atenuado Síntomas gastrointestinales recientes Antecedentes familiares de T/cáncer de colon -3 meses con antibióticos sistémicos, inmunosupresores, quimioterapia -3 meses uso diario de inhibidores de bomba de protones Contraindicaciones: Trastornos gastrointestinales crónicos o malignos, autoinmunitarios, neurológicos/traumáticos, enfermedades psiquiátricas, obesidad y/o síndrome metabólico	Exposición actual o previa: VIH, hepatitis B o C, sífilis, virus linfotrópico T humano I y II, malaria, tripanosomiasis, tuberculosis, priones Uso de drogas, comportamiento sexual de riesgo Trasplante previo de tejido/órgano -12 meses recepción de hemoderivados -6 meses tatuaje, piercing, acupuntura Otras infecciones: Priones, paratuberculosis, estereovirus -6 meses de viaje en países tropicales, vacunación con un virus vivo atenuado Trabajadores de la salud o que trabajan con animales Reciente aparición de diarrea, hematuria -3 meses de exposición a antibióticos, inmunosupresores, quimioterapia Uso crónico de inhibidores de la bomba de protones Contraindicaciones: Trastornos gastrointestinales crónicos o malignos, autoinmunitarios crónicos con afectación gastrointestinal, neurológicos/traumáticos, psiquiátricos, sobrepeso y obesidad (IMC > 25).	Edad < 16 o > 60 Antecedentes de VIH, hepatitis A (último 6 meses), hepatitis B o C activa -3 meses prácticas sexuales de riesgo, drogas intravenosas, tatuajes, círcel o exceptor de hemoderivados Condición médica aguda en el último mes -3 meses viaje de alto riesgo de diarrea del viajero o bacterias resistentes a múltiples fármacos -3 meses antibióticos o inmunosupresores Síntomas o riesgo de enfermedad gastrointestinal Cirugía mayor gastrointestinal Contraindicaciones: Enfermedad alérgica, condiciones de dolor/fatiga crónica, enfermedad psiquiátrica medicada, enfermedad neurológica, enfermedad maligna, trastornos del desarrollo, enfermedad autoinmune, síndrome metabólico, diabetes o IMC > 30
Estudios de sangre	Hepatitis A, B, C, E HIV-1 y HIV-2 Tripanosoma pallidum Neisseria (Streptococcus) enterococci Borreliosis hemática completa, cricetina, toxoplasmosis y helmintosa	Citomegalovirus, Epstein-Barr, Hepatitis A, B, C, E Entamoeba histolytica Borreliosis hemática completa, proteína C reactiva y VSG, albúmina, creatinina y electrolitos, pruebas de función hepática Streptococcus enterococci, virus linfotrópico T humano	HIV-1 y HIV-2 Hepatitis A, B, C Tripanosoma pallidum Virus linfotrópico T humano 1 y 2, Streptococcus
Estudios de heces	Contaminación difícil Patógenos entéricos comunes: Salmonella, Shigella, Campylobacter, Escherichia coli, Yersinia y Vibrio cholerae Bacterias multiresistentes Norovirus, enterovirus, adenovirus Giardia lamblia, Cryptosporidium spp., Isospora y Microsporidia Priones y helmintos (Blascestria hominis y Dientamoeba fragilis) Antígeno fecal H. pylori	Contaminación difícil Patógenos entéricos comunes: Salmonella, Shigella, Campylobacter, Escherichia coli O157:H7, Yersinia Enterococos resistentes a la vancomicina, Staphylococcus aureus resistente a la metilación, bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos Norovirus Giardia lamblia y Cryptosporidium parvum Priones (Blascestria hominis) y helmintos Sangre oculta en heces Especímenes: Vibrio cholerae, Listeria monocytogenes, Isospora, Microsporidia, Calprotectina fecal, Antígeno para H. pylori y Rotavirus	Contaminación difícil Salmonella spp, Shigella spp, Campylobacter spp Giardia spp, Cryptosporidium spp, Entamoeba histolytica Norovirus, enterovirus, enterovirus Fármacos: enterococos resistentes a la vancomicina, productores de beta-lactamasa de espectro extendido, las enterobacterias productoras de carbapenemasa: Helicobacter pylori

Evidencia actual de FMT en EII

Los métodos de estudio de microbiota se encuentran en constante evolución. La forma tradicional de describir las poblaciones microbianas en un determinado espécimen o muestra era mediante cultivo. La secuenciación de siguiente generación permite detectar genes ampliamente conservados en los genomas de los microorganismos, y posteriormente determinar el género o especie, de acuerdo con las variaciones del genoma, sin las limitaciones tradicionales de los métodos de cultivo. En las bacterias se toma como modelo la secuencia conservada de 16S rRNA, para identificar a los 2 grandes grupos de bacterias en el tracto gastrointestinal, Bacteroidetes y Firmicutes. A la microbiota como conjunto se le puede analizar en términos de cantidad y diversidad, e incluso en términos de función cuando se incluye a la ecuación la descripción de sus metabolitos (lípidos, proteínas, carbohidratos) que en conjunto constituyen la metabolómica^{44,45}. La interseccionalidad de estos conceptos permite hacer inferencias cuasi-causales sobre la repercusión que tendría la alteración de la microbiota o sus metabolitos sobre la salud del hospedador.

En EII dichas inferencias son cuasi-causales, pues no se ha logrado esclarecer si las alteraciones de la microbiota son causa o consecuencia de la misma enfermedad^{46,47}. Sin embargo, el traslado a la práctica clínica apunta a un cierto “perfil” de microbiota se correlaciona con un fenotipo clínico que cursa con enfermedad activa, relapsos, e incluso pudiera modular la respuesta al tratamiento⁴⁸. Partiendo de lo general a lo particular, EII se caracteriza por una disminución en la diversidad de hasta un 25% comparado con controles⁴⁷, menor proporción de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*⁴⁹, y una relativa abundancia de bacterias gramnegativas como *Proteobacteria*, *Actinobacteria*^{50,51}. Además, disminuye la proporción de bacterias anaerobias formadoras de esporas, dato relevante, pues en estudios de TFM se ha mostrado que cuánto mayor se preserven las bacterias anaerobias en la muestra fecal, mayor probabilidad de éxito del trasplante⁵². Otro punto a destacar es que algunas bacterias tienen un papel antiinflamatorio pues son capaces de inducir una respuesta de células Th17 o aumentar la respuesta de células Treg CD4+⁵³. La inflamación crónica responde a un aumento de *Proteobacteria*²⁴ y reducción de presencia

de *Faecalibacterium prausnitzii* y *Roseburia hominis*, especies productoras de butirato con actividad antiinflamatoria^{24,54}. Aunque menos estudiada, la contribución del viroma y mycobiota ha sido descrita en términos de éxito para el trasplante de microbiota fecal. Una baja diversidad de virus eucariotas y una mayor proporción de bacteriófagos (Caudovirales) se relacionaron con mayor probabilidad de éxito para FMT. En lo que respecta a los hongos, una respuesta positiva se correlacionó con una colonización por *Saccharomyces* y *Aspergillus*, mientras que en los no respondedores predominó la presencia de *Candida*^{22,55}.

En específico las alteraciones para la colitis ulcerosa son una menor diversidad, reducción en la abundancia relativa de *Firmicutes* (clúster de *Clostridium XIVa* y *IV*) y *Bacteroidetes*⁵⁶, una menor abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii* con sobrerrepresentación de *Proteobacteria* y *Actinobacteria*⁵⁷. En un estudio controlado aleatorizado de TMF en CU, el incremento relativo en especies de *Eubacterium hallii* y *Roseburia inulivorans* se asoció con resultados clínicos positivos, relacionado a un incremento en vías metabólicas involucradas en la homeostasis de ácidos grasos de cadena corta⁵⁸. Por su parte, en la enfermedad de Crohn, existen datos limitados dado que los estudios son difíciles de comprobar debido a las diferencias en el fenotipo de la enfermedad¹⁸, sin embargo, se encuentra documentado una reducción en la presencia de *Faecalibacterium prausnitzii*²⁴. Es importante trasladar la investigación preclínica a modelos clínicos para establecer el impacto de una microbiota "sana" en el paciente.

En la parte de la metabolómica, los metabolitos de interés incluyen los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), ácidos biliares y el triptófano pues desempeñan roles esenciales para el desarrollo inmune y la homeostasis en EII. En EII se han descrito cambios en el nivel de aminoácidos, disregulación del metabolismo de ácidos biliares, reducción en ácidos grasos de cadena corta y media en la materia fecal. Los SCFA son protectores en modelos animales de CU, expanden el pool de células T regulatorias a nivel intestinal, regulan el apetito y modulan el movimiento intestinal. Una alteración en la desconjugación, desulfuración y transformación de ácidos biliares incrementa la proporción ácidos biliares primarios a comparación con los ácidos biliares secundarios. La disbiosis en EII aminora la activación microbiana del triptófano por bacterias comensales, lo cual disminuye la generación de indoles e incrementa su metabolismo por la vía de kinurenina. Los indoles por medio de los receptores "aryl hydrocarbon" (AhR) y el receptor X de pregnano (PXR) se han ligado a respuestas antiinflamatorias por medio de IL-22⁵⁴. Algunas de estas vías se correlacionaron con la abundancia de *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Lachnospiraceae*, *Roseburia*, *Dorea* y *Coproccoccus*. Ligar la función metabólica con bacterias específicas puede ser de utilidad para hacer asociaciones mecanísticas sobre los componentes activos de TMF y así poder refinar su uso⁵⁵.

Con este preámbulo, la evidencia disponible de estudios clínicos controlados aleatorizados (RCT) se encuentra disponible para colitis ulcerosa, a diferencia de enfermedad de Crohn, donde la heterogeneidad de fenotipos clínicos dificulta implementar una terapéutica estándar para los pacientes. Hasta el 2019, 4 estudios RCT para colitis ulcerosa, mostraron que la terapia de inducción con TFM comparado contra placebo en pacientes con enfermedad de leve a moderada, induce la remisión en el 28%,

comparado con 9% del placebo, en un periodo de seguimiento de 8-12 semanas^{18,39}. Aunque pudiera parecer una tasa de respuesta baja, es importante recordar que los estudios piloto con biológicos anti-TNF, mostraron tasas de respuesta similares 17-19%, poniendo TFM a la par con las otras terapéuticas¹⁸. En lo que respecta a la EC, no hay RCT para evaluar el uso de TMF, y solamente se dispone de cohortes pequeñas con resultados mixtos^{46,57,59}.

En el 2021 se publicaron 2 estudios pilotos que pretenden clarificar el uso de TFM en CU así como su rol como terapia de mantenimiento después de inducir la remisión. El primer estudio sugiere que la administración extendida de cápsulas orales de microbiota fecal puede extender la durabilidad de los cambios inducidos por un trasplante inicial³³. El segundo estudio evaluó la eficacia y seguridad del TMF como monoterapia para CU activa recurrente, encontrando que el 95% de pacientes cumplieron el objetivo primario comparado con 50% del grupo control a las 8 semanas de seguimiento. El tiempo promedio de remisión fueron 24 meses, sugiriendo que el TMF fresco único es una estrategia segura y eficaz para inducir la remisión en pacientes con CU activa mediante la recomposición de la microbiota²⁹.

El éxito del trasplante fecal depende de la capacidad de la nueva población de microorganismos de lograr un injerto exitoso en su nuevo huésped, cambiando la composición de la microbiota fecal a un perfil similar al del donador⁴¹.

Una variedad de factores pueden influir en el resultado de TMF incluyendo las características del paciente, variabilidad del donador, dosis o frecuencia, y la terapia médica concomitante⁶⁰. Los casos de éxito de TFM en CU tienen 5 variables en común: 1) incremento de la diversidad de la comunidad bacteriana posterior a TMF, 2) el perfil de la microbiota asemeja al del donador, 3) disminución de ciertas especies bacterianas incluyendo *Proteobacteria* y *Fusobacteria*, 4) incremento en especies de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*²² y 5) infusiones repetidas por ruta inferior en pacientes <1 año de diagnóstico de CU⁵¹. Ciertas especies bacterianas (*Barnesiella spp*, *Parabacteroides spp*, *Clostridium cluster IV* y *cluster XVIII*, *Ruminococcus spp*, *Blautia spp*, *Dorea spp*, *Ruminococcus*, *Akkermansia*) y una menor diversidad basal de virus eucariotas se asociaron con remisión en CU^{22,41,51}. Además, la preparación anaeróbica, logra la preservación de especies como *Faecalibacterium prausnitzii*, y tiene como resultado una mayor tasa de remisión libre de esteroides en pacientes con CU^{17,18}.

En cambio los factores que impactan negativamente en el resultado del trasplante son estéticos por el factor disgusto (yuck factor)⁵³, un bajo volumen de muestra fecal de donador, colitis grave, uso reciente de antibiótico y ruta de administración²⁶. El uso temprano de antibióticos dentro de las 8 semanas posteriores al TMF aumenta 3 veces el riesgo de recurrencia¹⁹. En caso de ausencia de resolución clínica a pesar de múltiples infusiones, se debe considerar solicitar las heces de otro donante²⁶.

En recapitulación, el trasplante de microbiota fecal ha probado ser una terapéutica efectiva y segura para inducir la remisión de pacientes con colitis ulcerosa leve a moderada³⁹. Además, se recomienda en pacientes con EII con CDI de repetición, dado que tienen un riesgo de 10% de por vida para tener CDI, y una vez que ocurre, hasta 5 veces más riesgo de recurrencia¹⁸. Para la enfermedad de Crohn,

todavía existe una brecha en la evidencia para justificar un racional para su uso, y no se cuentan con estudios RCT que la respalden. Existen, sin embargo, diversas interrogantes sin resolver que han dificultado la incorporación dentro de las guías clínicas de manejo. No hay estudios de fase 3 para considerar a TFM dentro del estándar de cuidado en la inducción para CU. Se necesita clarificar con estudios posteriores la selección del donador óptimo,

preparación (ej, lavado colónico y/o uso de antibióticos), vía de administración, dosis y frecuencia relativo al costo, seguridad y eficacia de las terapias ya existentes^{39,57}. (Fig.1) El rol de FMT pudiera ser definido en términos de inducción o mantenimiento de remisión, utilidad durante el brote agudo, o necesidad complementaria de fármacos con uso, sin embargo, se necesitan más estudios para responder a dichas incógnitas.

Perspectivas a futuro - trasplante de microbiota fecal



Fig 1. Perspectivas a futuro en el uso del trasplante de microbiota fecal para la enfermedad inflamatoria intestinal.

Conclusiones

La enfermedad inflamatoria intestinal es una patología gastrointestinal crónica inmunomediada de etiología multifactorial. La disbiosis intestinal crea un repertorio antígeno para la creación de una hiperrespuesta inmune que exacerba los ciclos de inflamación en la mucosa intestinal. El trasplante de microbiota fecal es una terapéutica que intenta corregir la disbiosis en pacientes con EII. Actualmente, solo ha mostrado ser segura y eficaz para casos leves a moderados de colitis ulcerosa, mientras que no se cuentan con estudios suficientes para definir su rol en la enfermedad de Crohn. Son necesarios más estudios para poder implementar TFM dentro de las guías y posibilitar la incorporación de tratamientos personalizados para EII.

REFERENCIAS

- Chang, J. T. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N. Engl. J. Med.* 2020; **383**:2652–2664.
- Hazel, K. & O'Connor, A. Emerging treatments for inflammatory bowel disease. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2020; **11**: 1–12.
- Podolsky, D. K. Inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; **347**: 417–429.
- Browne, A. S. & Kelly, C. R. Fecal Transplant in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2017; **46**: 825–837.
- Koloski, N.-A., Bret, L. & Radford-Smith, G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World journal of gastroenterology* 2008; **14**: 165–173.
- Knight-Sepulveda, K., Kais, S., Santaolalla, R. & Abreu, M. T. Diet and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol. Hepatol.* 2015; **11**:511–520.
- O'Hara, A. M. & Shanahan, F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006; **7**: 688–693.
- Shanahan, F. The host-microbe interface within the gut. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2002; **16**: 915–931.
- Blaser, M. J. Fecal Microbiota Transplantation for Dysbiosis - Predictable Risks. *The New England journal of medicine* 2019; **381**: 2064–2066.
- Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin. J. Gastroenterol.* 2018; **11**: 1–10.
- Glassner, K. L., Abraham, B. P. & Quigley, E. M. M. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; **145**: 16–27.
- Vaughn, B. P., Rank, K. M. & Khoruts, A. Fecal Microbiota Transplantation: Current Status in Treatment of GI and Liver Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; **17**: 353–361.
- Bennet, J. D. & Brinkman, M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989; **1**: 164.
- Vindigni, S. M. & Surawicz, C. M. Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2017; **46**: 171–185.
- Ng SC, Kamm MA, Yeoh YK, Chan PKS, Zuo T, Tang W, et al. Scientific frontiers in faecal microbiota transplantation: joint document of Asia-Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asia-Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE). *Gut* 2020; **69**: 83–91.
- Food and Drug Administration. Enforcement Policy Regarding Investigational New Drug Requirements for Use of Fecal Microbiota for Transplantation to Treat Clostridium difficile Infection Not Responsive to Standard Therapies Draft Guidance for Industry. (March 2016). Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2016/03/01/2016-04372/enforcement-policy-regarding-investi>

- gational-new-drug-requirements-for-use-of-fecal-microbiota-for
17. Carlson, P. E. Regulatory Considerations for Fecal Microbiota Transplantation Products. *Cell Host Microbe* 2020; **27**: 173–175.
 18. Allegretti, J. R. Update on fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Hepatol.* 2021; **17**: 31–34.
 19. Kumar, V. & Fischer, M. Expert opinion on fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridioides difficile* infection and beyond. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2020; **20**: 73–81.
 20. Turse, E. P., Dailey, F. E., Ghouri, Y. A. & Tahan, V. Fecal microbiota transplantation donation: the gift that keeps on giving. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019; **49**: 24–28.
 21. OpenBiome. Available from: <https://www.openbiome.org/>
 22. Ng SC, Kamm MA, Yeoh YK, Chan PKS, Zuo T, Tang W, et al. Scientific frontiers in faecal microbiota transplantation: joint document of Asia-Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asia-Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE). *Gut* 2020; **69**: 83–91.
 23. Zhang, F., Zhang, T., Zhu, H. & Borody, T. J. Evolution of fecal microbiota transplantation in methodology and ethical issues. *Curr. Opin. Pharmacol* 2019; **49**: 11–16 .
 24. D'Odorico I, Di Bella S, Monticelli J, Giacobbe DR, Boldock E, Luzzati R. Role of fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. *J. Dig. Dis.* 2018; **19**: 322–334.
 25. 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**: 2111–2121.
 26. 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**: 569–580 .
 27. Haifer C, Kelly CR, Paramsothy S, Andresen D, Papanicolaou LE, McKew GL, et al. Australian consensus statements for the regulation, production and use of faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2020; **69**: 801–810.
 28. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, et al.. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; **315**: 142–149 .
 29. Fang H, Fu L, Li X, Lu C, Su Y, Xiong K, et al. Long-term efficacy and safety of monotherapy with a single fresh fecal microbiota transplant for recurrent active ulcerative colitis: a prospective randomized pilot study. *Microb. Cell Fact.* 2021; **20**: 1–14 .
 30. Gupta, S., Mullish, B. H. & Allegretti, J. R. Fecal Microbiota Transplantation: The Evolving Risk Landscape. *Am. J. Gastroenterol.* 2021; **116**: 647–656.
 31. Aas, J., Gessert, C. E. & Bakken, J. S. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2003; **36**: 580–585 .
 32. Baxter, M., Ahmad, T., Colville, A. & Sheridan, R. Fatal Aspiration Pneumonia as a Complication of Fecal Microbiota Transplant. *Clinical infectious diseases*: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2015; **61**: 136–137.
 33. Crothers JW, Chu ND, Nguyen LTT, Phillips M, Collins C, Fortner K, et al.. Daily, oral FMT for long-term maintenance therapy in ulcerative colitis: results of a single-center, prospective, randomized pilot study. *BMC Gastroenterol.* 2021; **21**: 1–16 .
 34. Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA* 2014; **312**: 1772–1778.
 35. Wang S, Xu M, Wang W, Cao X, Piao M, Khan S, et al. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. *PLoS One* 2016; **11**: e0161174.
 36. Dailey, F. E., Turse, E. P., Daglilar, E. & Tahan, V. The dirty aspects of fecal microbiota transplantation: a review of its adverse effects and complications. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019; **49**: 29–33.
 37. Baxter, M. & Colville, A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *J. Hosp. Infect.* 2016; **92**: 117–127.
 38. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, et al. Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant . *N. Engl. J. Med.* 2019; **381**: 2043–2050.
 39. Haifer, C., Leong, R. W. & Paramsothy, S. The role of faecal microbiota transplantation in the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2020; **55**: 8–16 .
 40. Saha, S., Mara, K., Pardi, D. S. & Khanna, S. Long-term Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Gastroenterology* **2021**; **60**: 1961-1969.e3.
 41. Bouri, S. & Hart, A. Fecal microbial transplantation: an update. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2018; **21**: 405–410.
 42. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M, Alani M, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 2016; **165**: 609–616.
 43. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol.* 2021; **116** (6):1124–47.
 44. Biedermann, L. & Rogler, G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur. J. Pediatr.* 2015; **174**: 151–167.
 45. Allaband C, McDonald D, Vázquez-Baeza Y, Minich JJ, Tripathi A, Brenner DA, et al. Microbiome 101: Studying, Analyzing, and Interpreting Gut Microbiome Data for Clinicians. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2019; **17**: 218–230.
 46. Allegretti, J. R., Mullish, B. H., Kelly, C. & Fischer, M. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet* 2019; **394**: 420–431.
 47. Smits, L. P., Bouter, K. E. C., De Vos, W. M., Borody, T. J. & Nieuwdorp, M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology* 2013; **145**: 946–953 .
 48. Becker, H. E. F., Penders, J. & Jonkers, D. M. A. E. Microbial metabolism of IBD- drugs - current evidence and clinical implementations. *Gastroenterology.* 2021 8:S0016- 5085(21)03488-0.
 49. Sartor, R. B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; **134**: 577–594.

50. Gupta, A. & Khanna, S. Fecal microbiota transplantation. *JAMA* 2017; **318**: 102 (2017).
51. Lopetuso LR, Ianaro G, Allegretti JR, Bibbò S, Gasbarrini A, Scalfaferrì F, et al. Fecal transplantation for ulcerative colitis: current evidence and future applications. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2020;**20**: 343–351.
52. Chassaing, B. & Darfeuille-Michaud, A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;**140**: 1720–1728.
53. Borody, T. J. & Khoruts, A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9: 88–96.
54. Lavelle, A. & Sokol, H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;**17**: 223–237.
55. Segal JP, Mullish BH, Quraishi MN, Iqbal T, Marchesi JR, Sokol H.. Mechanisms underpinning the efficacy of faecal microbiota transplantation in treating gastrointestinal disease. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2020;**13**: 1–14 .
56. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al.. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015;**149**: 102-109.e6 .
57. D'Haens, G. R. & Jobin, C. Fecal Microbial Transplantation for Diseases Beyond Recurrent Clostridium Difficile Infection. *Gastroenterology* 2019; **15**: 624–636 .
58. Paramsothy S, Nielsen S, Kamm MA, Deshpande NP, Faith JJ, Clemente JC, et al.. Specific Bacteria and Metabolites Associated With Response to Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2019; **156**: 1440-1454.e2.
59. Ooijsvaar, R. E., Terveer, E. M., Verspaget, H. W., Kuijper, E. J. & Keller, J. J. Clinical application and potential of fecal microbiota transplantation. *Annu. Rev. Med.* 2019; **70**: 335–351.
60. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A, et al Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology* 2015;**149**: 223–237.