

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA



TÍTULO:

“Análisis de los posibles beneficios del trasplante de microbiota fecal en pacientes con disbiosis intestinal para la generación de recomendaciones sobre su eventual implementación en personas con procesos inflamatorios o infecciosos del colon en el contexto médico costarricense”

Nombre de los estudiantes:

Pablo Andrés Arce Ramírez

Enrique Parra Campanón

Nombre del tutor:

Dr. Erick Lagos Sánchez

Año 2022.

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía

I. Resumen

Introducción:

La fisiología de los procesos inflamatorios e infecciosos tienen una base en la relación entre la histología y su medio ambiente compuesto por la microbiota. Existe una relación entre el proceso inflamatorio y ese proceso de disbiosis. La terapia del trasplante de la microbiota fecal (TMF) es capaz de restaurar una microbiota sana y está cosechando los primeros éxitos clínicos y estos están un generando gran entusiasmo entre la comunidad médica.

Objetivo general: analizar los posibles beneficios del trasplante de microbiota fecal en pacientes con disbiosis intestinal para la generación de recomendaciones sobre su eventual implementación en personas con procesos inflamatorios o infecciosos del colon en el contexto medico costarricense.

Metodología: para el presente trabajo de investigación de revisión bibliográfica, se optó por utilizar motores de búsqueda como PubMed, Google Académico, Elsevier, SciELO. La búsqueda incluyó los siguientes descriptores: microbiota intestinal, disbiosis intestinal, trasplante de microbiota fecal y beneficios del trasplante de microbiota fecal. Se obtuvieron un total de 1.168 artículos relacionados comprendidos en el periodo 2016 al 2022. De estos 450 fueron encontrados a través de Pubmed, 356 fueron obtenidos por Google académico, 128 a través de Elsevier y 234 por Scielo. El proceso de selección de información siguió los pasos siguientes de eliminación: se descartaron por duplicidad 587 artículos, después de leer el resumen 274, número de artículos de texto completo evaluados como candidatos 307. Se tomaron en cuenta 30 artículos publicados por distintas revistas médicas y secciones de libros. Estos estudios fundamentan y respaldan el presente trabajo de investigación.

Resultados: la terapia de TMF ha demostrado contar con una elevada tasa de éxito (90%) como tratamiento para la ICD y ICD recurrente, ofreciendo muy buenos resultados tanto a corto plazo como a largo plazo, sin recurrencias en un periodo mayor que 12 meses. Con unos efectos secundarios mínimos, la mayoría durante autolimitados durante la 1h. Otras EII no cosecharon la misma tasa de éxito, aun así, los resultados fueron positivos y prometedores como terapias de segunda línea o complementarias al tratamiento convencional.

Conclusiones: se concluye que es una terapia beneficiosa para los pacientes que cuentan con las patologías descritas. En el futuro, será necesario desarrollar y aplicar metodologías de investigación multidisciplinarios para que su correcta implementación cuente con la actuación de todos los actores sociales necesarios, para garantizar que el TMF se incorpore con éxito en el sistema sanitario y que beneficie a la sociedad costarricense.

Palabras claves: microbiota, disbiosis, proceso inflamatorio e infeccioso intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, EII, colitis ulcerativa, CU, enfermedad de Crohn, infección por *Clostridium difficile*, trasplante de microbiota fecal, TMF, beneficios de la posible implantación del trasplante de microbiota fecal en Costa Rica.

Tabla de contenido

I.	RESUMEN	II
II.	AGRADECIMIENTO	IV
III.	DEDICATORIA	VII
IV-	LISTA DE TABLAS	3
V-	LISTA DE FIGURAS	4
	CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	7
1.1.	INTRODUCCIÓN	8
1.2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
1.3.	OBJETIVOS.....	10
	<i>Objetivo general:</i>	10
	<i>Objetivos específicos:</i>	10
1.4.	JUSTIFICACIÓN	11
1.5.	ANTECEDENTES	15
	1.5.1 Antecedentes históricos	15
	1.5.2 Antecedentes internacionales	17
	1.5.3 Antecedentes nacionales	28
	CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	31
	SALUD.....	32
2.2	CONDICIONES QUE AFECTAN LA HOMEOSTASIS INTESTINAL	32
2.3	HOMEOSTASIS METABÓLICA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL.....	35
2.4	DISBIOSIS INTESTINAL	36
	2.4.1 Cambios en la microbiota	37
	2.4.2 Partos por cesárea	38
	2.4.3 Permeabilidad intestinal	39
	2.4.4 Sistema inmunológico	39
	2.4.5 Factores ambientales (estrés)	41
	2.4.6 Macronutrientes y micronutrientes	41
2.5	PROCESO INFLAMATORIO DEL INTESTINO	42
2.6	PROCESO INFECCIOSO	44
2.7	CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS GENERALES EN EL PACIENTE SANO	44
	2.7.1 Selección de donante	45
2.8	PROCESOS INFLAMATORIOS E INFECCIOSOS ASOCIADOS CON DISBIOSIS INTESTINAL.....	46
	2.8.1 Colitis Ulcerativa	48
	2.8.2 Crohn	49
	2.8.3 Infección por Clostridium Difficile	51
2.9	MICROBIOTA FECAL.....	55
2.10	TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL.....	55
2.11	RIESGOS Y COMPLICACIONES DEL TMF	57
2.12	BENEFICIOS	58
2.13	CONTEXTO MEDICO COSTARRICENSE	59
	2.13.2 Colitis ulcerativa	60
	2.13.2 Enfermedad de Crohn	60
	2.13.3 Manejo en Costa Rica de EII	61
2.14	MICROBIOTA INTESTINAL	64
2.15	FUNCIÓNES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL	66
2.16	DEFINICIONES.....	67
	CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	76
	3.1 Tipo de investigación (tipo, alcance y enfoque)	77

3.2 FUENTES DE INFORMACIÓN	78
3.3 CRITERIOS DE BÚSQUEDA	79
3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	80
3.5 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	80
3.6 CLASIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN SEGÚN NIVELES DE EVIDENCIA.....	82
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	83
4.1. CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS GENERALES DE LOS PROCESOS INFAMATORIOS INTESTINALES.....	85
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	125
5.1 CONCLUSIONES	126
5.2 RECOMENDACIONES.....	128
CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	133
CAPÍTULO VII: ANEXOS	145
7.1. CLASIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN SEGÚN NIVEL DE EVIDENCIA.....	145

IV- Lista de tablas

Tabla 1. Criterios de búsqueda utilizados.....	79
Tabla 2 Criterios de inclusión y exclusión	80
Tabla 3 Clasificación de la información según niveles de evidencia.....	82
Tabla 4 Relación de bacterias por género.....	88
Tabla 5 Antibióticos relacionados con el desarrollo de susceptibilidad a la infección por <i>C. difficile</i> ²⁰	95
Tabla 6 Comparativa de los tratamientos para colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn ²⁷	96
Tabla 7 El impacto del trasplante de microbiota fecal en enfermedades gastrointestinales.	98
Tabla 8 Alteraciones en la microbiota en pacientes con EII	102
Tabla 9 Efectos secundarios del trasplante de microbiota fecal	104
Tabla 10 Niveles de evidencia según Sacket.	145

V- Lista de Figuras

Ilustración 1 Algoritmo de selección de información	82
Ilustración 2 especies presentes en la microbiota intestinal, mecanismo fisiológico y su relación con las distintas patologías. Figura extraída de la referencia ²⁴	87
Ilustración 3 Esquema de retiro progresivo del tratamiento de CU con corticoides. Figura extraída del artículo ²⁷	96
Ilustración 4 Abundancia relativa de las distintas especies del estudio paciente 1 (muestra 1) y Paciente 2 (muestra 2).....	110

VI Abreviaturas

ADN (Ácido Desoxirribonucleico)

ARN (Ácido Ribonucleico)

ARNr (ARN ribosómico)

aTMF (Terapia de microbiota fecal con un solo donante)

CB (Consorcio Bacteriano)

IM (concentraciones inhibitorias mínimas)

dTMF (Terapia de microbiota fecal con múltiples donantes)

EGD (Esofagogastroduodenoscopia)

EA (Eventos adversos EA)

FDA (Food and Drug Administration)

Anti-TNF α (Anti factor de necrosis tumoral alfa)

TNF-a (Factor de necrosis tumoral alfa)

IFN-g (Interferón gamma)

IgG (Inmunoglobulina G)

IL-17 (Interleucina 17)

kg (Kilogramos)

MDRO (Organismos multirresistentes)

MDR (Microorganismos multirresistentes)

TMF (Trasplante de microbiota fecal)

VIH (Virus de inmunodeficiencia humano)

VLTH (Virus linfotrópico humano)

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción

Este trabajo de investigación pretende enlazar la disbiosis como causa primaria o secundaria relacionada con distintas enfermedades inflamatorias gastrointestinales vinculados con procesos infecciosos o inflamatorios, en los que existe un claro desequilibrio de la microbiota intestinal. Analizará los posibles beneficios del trasplante de microbiota fecal en pacientes con disbiosis intestinal, con el objetivo de generar recomendaciones que sean aplicables en el escenario de una eventual implantación en el contexto actual medico costarricense.

Así mismo, se analizarán características fisiológicas generales de los principales procesos inflamatorios e infecciosos del colon y los tratamientos medicamentosos convencionales que se utilizan en la actualidad, con el fin de contrastarlos con el trasplante de microbiota fecal y determinar los posibles beneficios de este procedimiento relacionado a patologías inflamatorias e infecciosos del colon dado al considerable índice de procesos realizados con éxito y que significaron una mejoría evidente en la calidad de vida de los pacientes.

Se enumerarán las dificultades que tiene el investigador para desarrollar su trabajo, como la identificación de donadores idóneos sanos, conocer la frecuencia y la vía idónea de administración para cada paciente en forma individualizada, así como reconocer pacientes candidatos adecuados para el procedimiento, entre otros.

Se revisarán los posibles beneficios que el TMF puede suponer para la población de Costa Rica y se analizará su utilidad o la necesidad de implementación. Se generarán recomendaciones acerca de la eventual implementación del trasplante de microbiota fecal en pacientes con procesos inflamatorios e infecciosos del colon en el contexto medico costarricense.

1.2. Planteamiento del problema

Dado a que en el ámbito médico costarricense actual, procesos infecciosos, como infección por *Clostridium difficile*, son manejados con esquemas agresivos de antibióticos que, además de generar resistencia, lesionan la mucosa gástrica o patologías inflamatorias como una colitis ulcerativa (CU) se tratan con dosis de esteroides intravenosos que, a posterior, también pueden generar efectos secundarios para el paciente. Se considera que generar recomendaciones basadas en evidencia científica sobre los beneficios de un eventual trasplante de microbiota fecal pueden aportar valiosa información, no solo para el médico sino también para pacientes que consideren una solución más efectiva y menos agresiva para su organismo.

Por lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los posibles beneficios del trasplante de microbiota fecal en pacientes con disbiosis intestinal para la generación de recomendaciones sobre su eventual implementación en personas con procesos inflamatorios o infecciosos del colon en el contexto médico costarricense?

1.3. Objetivos

Objetivo general:

Analizar los posibles beneficios del trasplante de microbiota fecal en pacientes con disbiosis intestinal para la generación de recomendaciones sobre su eventual implementación en personas con procesos inflamatorios o infecciosos del colon en el contexto médico costarricense.

Objetivos específicos:

- Describir características fisiológicas generales de los principales procesos inflamatorios e infecciosos del colon y los tratamientos medicamentosos convencionales que se utilizan en la actualidad.
- Identificar los posibles beneficios del trasplante de microbiota fecal en pacientes con disbiosis intestinal relacionados con procesos inflamatorios e infecciosos del colon.
- Generar recomendaciones acerca de la eventual implementación del trasplante de microbiota fecal en pacientes con procesos inflamatorios e infecciosos del colon en el contexto médico costarricense.

1.4. Justificación

Los seres vivos tienen el tracto gastrointestinal poblado por numerosas colonias bacterianas, denominadas flora intestinal, también conocida como microbiota intestinal. La flora intestinal está formada por un gran abanico, tanto en variedad de especies como en abundancia de microorganismos que representan más de 10^{14} . El cúmulo de microorganismos se eleva en cuanto se acerca al íleon terminal y al colon, representando el 95% de la microbiota del anfitrión. Además de esta biodiversidad, tenemos un conjunto de genomas presentes en la microbiota, cuyo número puede alcanzar hasta 100 veces más que la abundancia de nuestra propia información genética²⁶, que tiene una importantísima labor en la descomposición de nutrientes y producción de metabolitos fácilmente absorbibles por nuestro epitelio intestinal. Esta es una importante función inmunológica, como defensiva contra patógenos.

La microbiota intestinal puede variar bastante de un huésped a otro, aunque su composición es relativamente continua estable a lo largo del tiempo individualmente; sin embargo, los factores ambientales, así como el tipo de nutrición o dieta empleada, el uso de los probióticos y los prebióticos, la presencia de virus y otras terapias concomitantes, como el uso de los antibióticos o quimioterapia, pueden alterar la composición⁴. Las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal se han asociado con varias enfermedades en los sistemas nervioso, respiratorio y gastrointestinal. Cuando se produce un desequilibrio en la microbiota, es decir, una disbiosis, puede contribuir al desarrollo de condiciones patológicas o inflamatorias en el intestino. Así pues, esta disbiosis provoca una alteración en el epitelio, induciendo o incluso provocando a que se den los procesos inflamatorios e infecciosos. Esta inflamación degenera en una patología que se manifiesta a través de una serie de síntomas y síndromes con el potencial de afectar las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria de las personas que los padecen, elevando los costes en el sistema sanitario^{1, 4, 5, 6}.

En los Estados Unidos, la incidencia de infección por *Clostridium difficile* ha ido en un continuo acrecentamiento durante la última década. Teniendo una incidencia anual en los EE.UU. de 142.7 casos por cada 100.000 personas. Para el año 2000 hubo un aumento significativo de los casos de infección nosocomial por *Clostridium difficile*, ya para el año 2011 la infección por *Clostridium difficile* es catalogada como la causa más

común de diarrea infecciosa en el contexto hospitalario¹⁶. La ICD es una enfermedad principalmente nosocomial y ocurre hasta en un 8% de los pacientes hospitalizados con una incidencia de 40-80 casos por 100.000 habitantes en los Estados Unidos²⁰. De hecho, existen altas tasas de ICD recurrente después de la primera infección que oscila entre 20-30%, y entre 50-60% después de la tercera infección. Solamente en los EE.UU. representa una alta mortalidad >29.000 muertes al año. De ahí la necesidad de buscar nuevas terapias sin antibióticos. Entre las opciones más prometedoras se encuentra el trasplante de microbiota fecal, que en pacientes con ICD recupera su eubiosis restaurando la diversidad filogenética a niveles más próximos que los de una persona sana, con tasas de respuesta >85 % mediante enema, cápsula oral o modos de administración endoscópicos⁸.

Se estima que alrededor del 1 al 3% de los adultos sanos y casi un 50% de aquellos que se encuentran en un centro hospitalario han sido infectados por *C. Difficile*. Actualmente es la causa más común de diarrea nosocomial y de diarrea asociada con el uso indiscriminado de antibióticos. Hoy en día, el manejo en primera línea de ICD es un cóctel antibiótico compuesto por metronidazol, o vancomicina. Esta terapia tiene una tasa de éxito del 72 % y el 79 %, respectivamente. Esta antibioticoterapia hace que, a pesar del manejo entre el 20 y el 35 % de los pacientes con ICD, ellos sufrirán al menos una recurrencia. Una vez que se produce la ICD recurrente, entre el 45 % y el 65 % de los pacientes continuará experimentando infecciones recurrentes sucesivas durante varios años posteriores⁸.

La edad avanzada es otro factor de riesgo predisponente y de la manifestación de una forma de patología más severa. Se considera que la infección por *Clostridium difficile* es la principal causa de diarrea infecciosa nosocomial en los centros de cuidado al adulto mayor, con una mortalidad de hasta el 17%^{8, 11}, teniendo en cuenta que en una población como la costarricense, al igual que muchas otras, que está invirtiendo la pirámide poblacional, se deba tener especial preocupación y prevención en este fenómeno.

Varias investigaciones realizadas en Estados Unidos, Canadá y Europa identificaron una significativa elevación de la incidencia de pacientes con una diarrea asociada con *Clostridium difficile* al final de la década de los noventa, convirtiéndose en una importante causa de morbimortalidad. Costa Rica fue el primero en identificar la cepa NAP1, por primera vez en Hispanoamérica, como responsable del brote de 2008 -2009

en el Hospital San Juan de Dios, en donde se documentó un exceso de 216 casos sobre lo esperado en 2009²⁰.

La infección por *C. difficile* normalmente se destacó por ser una infección adquirida en entornos sanitarios como el hospital, sin embargo, se ha incrementado el número de casos de infección por *Clostridium difficile* asociadas a la comunidad. Una publicación del Centro de Control de Enfermedades del año 2012 revela que en un 94% de los casos de ICD tuvieron algún contacto con el sistema de salud antes de enfermar, pero existe un 75% de casos en los que la patología se desarrolló desde el ámbito de la comunidad e interesantemente y aún sin explicación, ya que en un tercio de los pacientes con infección asociada a la comunidad no hubo historia de uso de antibióticos recientes²⁰.

Cada año se registra un récord en las tasas de incidencia de casos anuales de Enfermedad Crohn en EE.UU., con una incidencia de 20.2 por cada 100.000 personas por año. En contraste, la incidencia anual de CU es más elevada en Europa, donde alcanza los 24.3 casos por cada 100.000 personas por año³.

Adicionalmente, se ha observado una diferencia geográfica Norte-Sur en la incidencia de EII en Europa. no obstante, en los últimos años esta diferencia se ha reducido debido al aumento de los casos de Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en países del sur, como España y Grecia. En España, la incidencia de CU (CU) es de 11 por cada 100.000 personas, mientras que en Grecia, por ejemplo, es de 9 por cada 100.000 personas. En promedio, la incidencia de CU es de 11.8 por cada 100.000 personas en el norte y de 8.7 por cada 100.000 personas en el sur. En cuanto a la EC, la incidencia promedio es de 6.3 por cada 100.000 personas en el norte y de 3.6 por cada 100.000 personas en el sur³.

En Hispanoamérica, se han registrado estudios que indican un aumento en la frecuencia tanto de EC como de CU, a pesar de que su incidencia es baja. En una región de Brasil, se ha observado un incremento en el número de casos de EII, pasando de 1.53 casos por cada 100.000 habitantes a 12.8 casos por cada 100.000 habitantes en un período de 25 años. Este estudio reveló que predominaban los pacientes con CU, menores de 40 años, con mestizaje racial y bajos niveles de ingresos económicos³.

El trasplante de microbiota fecal ha demostrado una serie de beneficios en el tratamiento de diversas afecciones relacionadas con el desequilibrio de la microbiota intestinal, es un tratamiento en el cual se reemplaza la microbiota intestinal de un paciente mediante la transferencia de microbiota de un donante sano. Se ha observado que esta terapia tiene un alto índice de éxito, alrededor del 90%, en el tratamiento de infecciones recurrentes por *C. difficile* que no responden a otros tratamientos. Además, se ha utilizado en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad inflamatoria del intestino¹⁹.

Según estudios que compararon el trasplante de microbiota fecal con regímenes estándar de vancomicina oral, se encontró que el TMF logró una tasa de curación del 81% en pacientes con enfermedad recurrente, mientras que el régimen estándar sólo alcanzó un 31%. Esto demuestra una eficacia significativamente mayor en la curación de la enfermedad recurrente. Varios estudios aleatorizados también respaldan estos resultados, mostrando tasas de curación de entre el 70% y el 90% en pacientes con enfermedad recurrente, durante un seguimiento de hasta 18 meses¹⁹.

1.5. Antecedentes

1.5.1 Antecedentes históricos

Sekirov et al²³ realizaron una revisión bibliográfica titulada: Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Los autores definen la microbiota intestinal como una variedad de microorganismos que habitan a lo largo y ancho del tracto gastrointestinal de los mamíferos. La composición de esta comunidad microbiana es específica del huésped, evoluciona a lo largo de la vida de un individuo y es susceptible a modificaciones exógenas y endógenas.

El reciente renovado interés en la estructura y función de este "órgano" ha iluminado su posición central en la salud y la enfermedad. La microbiota está íntimamente involucrada en numerosos aspectos de la fisiología normal del huésped, desde el estado nutricional hasta el comportamiento y la respuesta al estrés. Además, pueden ser una causa central o contribuyente de muchas enfermedades, afectando tanto a los sistemas de órganos cercanos como lejanos. El equilibrio general en la composición de la comunidad microbiana intestinal, así como la presencia o ausencia de especies clave capaces de efectuar respuestas específicas, son importantes para garantizar la homeostasis o la falta de ella en la mucosa intestinal y más allá. Los mecanismos a través de los cuales la microbiota ejerce sus influencias beneficiosas o perjudiciales permanecen en gran medida indefinidos, pero incluyen la elaboración de moléculas de señalización y el reconocimiento de epítomos bacterianos por parte de las células inmunes epiteliales intestinales y mucosas. Los avances en el modelado y análisis de la microbiota intestinal aumentarán nuestro conocimiento de su papel en la salud y la enfermedad, permitiendo la personalización de las modalidades terapéuticas y profilácticas existentes y futuras.

Espinoza *et al*²⁸ realizaron el artículo Trasplante de microbiota fecal: primer informe de caso en Chile y revisión. Los autores presentaron el primer caso reportado en Chile de esta estrategia terapéutica en un paciente con enfermedad de Crohn e infección recurrente por *Escherichia coli* (EC), presentado después del trasplante fecal una bacteriemia por *Escherichia coli*, sugiriendo la necesidad de precaución en el uso de esta estrategia. Diez meses después del TMF el paciente presentó un nuevo episodio de bacteriemia por *E. coli* y dos episodios de diarrea por infección por EC, tratados ambos con vancomicina con buena respuesta clínica

La infección por *Clostridium difficile* está aumentando en frecuencia y gravedad en entornos clínicos hospitalarios y ambulatorios, con una recurrencia que puede alcanzar el 30% después del primer episodio. Las recurrencias generalmente se tratan con ciclos más largos de metronidazol o vancomicina. Se han utilizado otros tratamientos, como probióticos, fidaxomicina, rifaximina, inmunoglobulinas y anticuerpos monoclonales contra toxinas A y B. El trasplante de microbiota fecal (TMF) ha surgido como una estrategia prometedora en este grupo de pacientes, con una efectividad superior al 90%.

Hamilton *et al*²⁹ realizaron un estudio transversal titulado Preparación congelada estandarizada para el trasplante de microbiota fecal para la infección recurrente por *Clostridium difficile*. Informaron la experiencia clínica con una muestra de 43 pacientes consecutivos que fueron tratados con TMF para ICD recurrente. Durante este tiempo, simplificaron la identificación y el cribado de donantes al pasar de donantes familiares a donantes voluntarios anónimos. La preparación del material es un proceso estandarizado en el laboratorio y, en última instancia, hay que almacenar material fecal procesado congelado que está listo para usar cuando sea necesario. La estandarización de la preparación de los materiales simplifica significativamente los aspectos prácticos del TMF sin pérdida de eficacia aparente en el tratamiento de la ICD recurrente. Aproximadamente el 30% de los pacientes tenían enfermedad intestinal inflamatoria subyacente y el TMF fue igualmente efectivo en este grupo. Los autores concluyeron que formulando varios pasos clave en la estandarización de la preparación del material del donante, simplifican significativamente la práctica clínica del TMF para la ICD recurrente en pacientes que fracasan en la terapia antibiótica.

Borody y Campbell³⁰ realizaron una revisión de artículos en Trasplante de microbiota fecal: técnicas, aplicaciones y problemas. Los autores indican que el trasplante de microbiota fecal es ahora posiblemente la forma más efectiva de erradicación de *Clostridium difficile*, logrando consistentemente tasas de curación de más del 90% en pacientes, como así es acreditado por numerosos investigadores. El éxito de la terapia en la colitis por ICD indica el valor potencial de TMF en la colitis ulcerosa (CU). El grupo de los autores trató al primer paciente con CU en mayo de 1988, que resultó en una cura clínica e histológica duradera, lo cual sugiere que es posible una cura para la CU. La impresión clínica de los autores era que, aunque *C difficile* se erradica fácilmente con una sola infusión de TMF, se requieren infusiones múltiples y recurrentes para lograr una

remisión o curación prolongada en la CU. Los autores concluyeron su revisión manifestando que la manipulación de la microbiota colónica representa una estrategia terapéutica emocionante en varias condiciones en las que la microbiota intestinal ha sido implicada, incluida la CU, así como aplicaciones previamente inesperadas, como la obesidad, la diabetes y varios trastornos neurológicos.

Bennet y Brinkman³¹ realizaron el reporte de un caso en su estudio Tratamiento de la colitis ulcerosa mediante la implantación de flora colónica normal. El paciente estuvo padeciendo colitis ulcerosa severa y continuamente activa durante 7 años, confirmada por endoscopia e histológicamente. La afección fue refractaria al tratamiento estándar, incluidos los esteroides y la sulfasalazina y cada vez que la dosis diaria de prednisona se redujo por debajo de 30 mg, los síntomas graves (diarrea sanguinolenta, calambres, tenesmo, lesiones cutáneas y artritis) reaparecieron.

Los estudios en hombres y animales han demostrado que la composición de la flora colónica en un individuo es estable y es difícil de alterar permanentemente, incluso con el uso de antibióticos. Sin embargo, si la flora natural se reduce mediante el pretratamiento con antibióticos, se pueden introducir nuevas cepas de bacterias. En este caso se transfirió toda una flora con la idea de que las complejas interrelaciones entre los muchos organismos presentes podrían mantenerse para aumentar las posibilidades de supervivencia a largo plazo en el nuevo huésped. Aunque no se ha determinado la composición de la flora transferida en su nuevo entorno y es demasiado pronto para decir cuán permanente podría ser el beneficio de la transferencia, la presunta sustitución de la flora de un paciente con colitis ulcerosa por la de un donante libre de enfermedad ha producido resultados notables, al menos en un caso.

1.5.2 Antecedentes internacionales

Limas *et al*¹ en su artículo de revisión habla del trasplante de microbiota fecal. Los autores explican que existe un interés creciente en comprender el papel que cumple la microbiota intestinal humano para desentrañar el potencial terapéutico de su manipulación. El TMF es la administración de una solución de materia fecal de un donante en el tracto intestinal de un receptor para cambiar directamente la composición

microbiana intestinal del receptor y conferir un beneficio para la salud. El TMF ha sido utilizado para tratar con éxito de la infección recurrente por *Clostridium difficile*. Hay indicaciones preliminares que sugieren que también podría tener potencial terapéutico para otras afecciones, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la obesidad, el síndrome metabólico y los trastornos gastrointestinales funcionales.

Matsuoka² en su revisión de artículos titulada: Trasplante de microbiota fecal para la colitis ulcerosa, evalúa la alteración, la abundancia y la composición de la buena microbiota, así como la disbiosis intestinal, que se trataría de la alteración del equilibrio de la microbiota autóctona, también conocida como flora intestinal. Estas alteraciones son la base de la patogénesis de distintas enfermedades gastrointestinales. El autor concreta su estudio en pacientes con Colitis ulcerativa, que es una enfermedad crónica del intestino delgado. Como el trasplante de microbiota fecal tiene efectos favorables en el tratamiento con C.U., que han sido reportados en distintos casos, es considerado un tratamiento prometedor, pero tiene problemas que resolver antes de transformarse en una forma de tratamiento estándar (donador, frecuencia, método de administración, y paciente idóneo).

Paramsothy *et al*³ concluyó que el trasplante de microbiota fecal se ha investigado como un tratamiento potencial para la enfermedad inflamatoria intestinal. Por lo tanto, realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis para evaluar la efectividad y la seguridad del TMF en la EII, hasta enero de 2017. Se excluyeron los estudios si los pacientes tenían coinfección o si los datos se agruparon en subtipos de enfermedades (colitis ulcerosa [CU], enfermedad de Crohn [EC], reservoritis). La remisión clínica se estableció como resultado primario. Los tamaños del efecto agrupados y los intervalos de confianza del 95% se obtuvieron mediante el modelo de efectos aleatorios. Los resultados concluyeron en 53 estudios (41 en CU, 11 en EC, 4 en reservoritis), de los cuales el 36% (201/555) de los pacientes con CU, el 50,5% (42/83) de los pacientes con EC y el 21,5% (5/23) de los pacientes con reservoritis, lograron la remisión clínica. Entre los estudios de cohortes, la proporción agrupada que alcanzó la remisión clínica fue del 33% (95% IC 23%–43%) para CU y del 52% (95% IC 31%–72%) para EC, ambos con riesgo moderado de heterogeneidad. Para 4 ECA en CU se observó un beneficio significativo en la remisión clínica (P-OR = 2,89, IC del 95% = 1,36-6,13, P = 0,006) con heterogeneidad moderada (Q de Cochran, P = 0,188; I² = 37%). Los subanálisis sugieren que la remisión en la CU

mejoró con un mayor número de infusiones de TMF y la administración en el tracto gastrointestinal inferior. La mayoría de los eventos adversos fueron molestias gastrointestinales transitorias. El análisis de la microbiota se realizó en 24 estudios y muchos identificaron una mayor diversidad y un cambio en el perfil de la microbiota del receptor hacia el perfil de la microbiota del donante después del TMF.

Según Wang *et al*⁴ en su revisión de artículos, titulado: Trasplante de microbiota fecal: Revisión y actualización, el trasplante de microbiota fecal, es un método para cambiar directamente la microbiota intestinal del receptor para normalizar la composición y obtener un beneficio terapéutico. La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, que se encarga de legislar y regular la normativa de los alimentos y drogas y en las que se incluyen los medicamentos, aprobó el TMF para tratar la infección por *Clostridium difficile* recurrente y refractaria. Desde entonces, la gama de aplicaciones de TMF se extendió rápida y ampliamente, no solo en trastornos gastrointestinales, sino también en enfermedades extra gastrointestinales, debe haber una selección de donantes con cuestionarios, entrevistas, análisis de sangre y exámenes de heces. Este estudio tiene que realizarse estrictamente antes del TMF para reducir y prevenir la aparición de cualquier evento adverso.

Estos autores coinciden en la importancia de la preparación cuidadosa, paso a paso, de las heces y del receptor, junto con la elección adecuada de los métodos de administración en función de las situaciones clínicas individuales, como puntos clave del proceso. Wang *et al* concluyen que la evidencia actual considera que el TMF como un método terapéutico seguro con pocos efectos adversos, a pesar que los resultados a largo plazo se desconocen aún, por lo que es imprescindible establecer la periodicidad y la duración del seguimiento regular después de TMF, con el fin de monitorear la eficacia clínica y los eventos adversos a largo plazo. En el futuro, esperan que los trasplantes de microbiota terminen siendo personalizados para cada paciente y según su patología.

Christopher *et al*⁵ en su estudio de revisión, Las aplicaciones contemporáneas del trasplante de microbiota fecal para tratar enfermedades intestinales en humanos, recalcan la importancia de la microbiota fecal: digestión, desarrollo, mantenimiento de la energía, hemostasia e inmunidad. El desbalance del microbioma intestinal es llamado disbiosis intestinal y se puede encontrar la causa debido alteraciones en la dieta, estilo de vida o exposición a antibióticos, lo cual aumenta la susceptibilidad a infecciones y enfermedades

crónicas. El TMF pretende convertirse en una terapia alternativa bien establecida para el tratamiento de infección por *Clostridium difficile* recurrente. Los autores indican que los ensayos y estudios clínicos recientes de este método en modelos animales parecen prometedores para tratar enfermedades inflamatorias del intestino, así como el síndrome metabólico.

Hanna Antushevich⁶, en su revisión de artículos El trasplante de microbiota fecal en terapia de enfermedades, indica que, en la mayoría de los casos, dicha terapia se utiliza para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales causadas por la actividad de microorganismos patógenos, sin embargo, un número creciente de estudios han informado el uso del trasplante de microbiota fecal para el tratamiento de enfermedades como el síndrome metabólico, diabetes, cáncer y enfermedad de Parkinson. Este artículo de revisión presenta los resultados de estudios sobre el impacto de TMF en el aumento de peso, la respuesta inmunológica y el tratamiento de enfermedades neurológicas, gastrointestinales y cáncer. También se describe el procedimiento de trasplante de microbiota fecal y los posibles efectos secundarios que pueden aparecer en los receptores de TMF.

Naranjo *et al*⁷ en su artículo de revisión, Disbiosis y permeabilidad intestinal: causas y efectos de la alteración de la flora intestinal normal, indican que el equilibrio de la microbiota está determinado por la alta diversidad de esta en el intestino y por la capacidad de la misma para soportar los cambios bajo estrés fisiológico, por tanto, sus parámetros de salud son la cantidad de microorganismos y la variedad de especies bacterianas. La disminución del número de microorganismos o de especies, reduce la inmunidad, por lo que se relaciona con enfermedades del tracto gastrointestinal que llegan a producir alteraciones sistémicas. La Disbiosis o disbacteriosos tiene una gran importancia en el ser humano, ya que su alteración provoca un sinnúmero de cambios, llegando incluso a alterar su funcionamiento normal.

Khanna *et al*⁸, en la publicación de su estudio transversal, Los cambios en la ecología microbiana después del trasplante de microbiota fecal para la infección recurrente por *C. difficile* afectada por la enfermedad inflamatoria intestinal subyacente, explican que la investigación consistió en los cambios sufridos por la buena microbiota (traducción literal del término inglés: Gut Microbiota), después de realizar un TMF en 38 pacientes con infección por *Clostridium difficile* (ICD) con o sin una enfermedad

inflamatoria intestinal (EII) subyacente. Los resultados de la investigación demostraron que la microbiota intestinal juega un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis en el intestino humano. Alteraciones en el ecosistema microbiano predisponen a la ICD y a trastornos inflamatorios intestinales como la EII. El estudio demostró que el trasplante de microbiota fecal de un donante sano puede restaurar en el intestino la diversidad microbiana y otorga al paciente resistencia frente a la colonización de patógenos; sin embargo, el estudio no fue concluyente con los pacientes que tenían una EII subyacente, ya que padecieron un mayor número de recaídas recurrentes. Los autores concluyeron que en la ICD el tipo de donante de heces (relacionado o no con el paciente) y el grado de injerto no son la clave para tratamiento exitoso de ICD por TMF. No obstante, los pacientes con ICD con EII tienen una mayor proporción de la comunidad original después de TMF y falta de mejoría de sus síntomas de EII y aumento de episodios de ICD en el seguimiento a largo plazo. Estos resultados subrayan la importancia del panorama microbiano intestinal existente como un factor decisivo para tratar con éxito la ICD y potencialmente para la mejora de la fisiopatología subyacente en la EII.

Costello *et al*⁹ realizan un estudio transversal, titulado Efecto del trasplante de microbiota fecal en la remisión de 8 semanas en pacientes con colitis ulcerosa: un ensayo clínico aleatorizado, con una muestra de 73 adultos con CU leve a moderadamente activa en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en 3 centros de referencia terciarios australianos entre junio de 2013 y junio de 2016, con un seguimiento de 12 meses hasta junio de 2017. En este estudio preliminar de adultos con CU leve a moderada se concluye que el tratamiento de 1 semana con TMF de donante preparado anaeróbicamente en comparación con TMF autólogo resultó en una mayor probabilidad de remisión a las 8 semanas. Los autores inciden en la necesidad de estudios de investigación adicionales para evaluar el mantenimiento a más largo plazo de la remisión y la seguridad.

Anand *et al*¹⁰ realizaron el estudio prospectivo Efecto del envejecimiento en la composición de la microbiota fecal en donantes con TMF y su impacto en los resultados clínicos. La muestra del estudio se caracterizó por ser de donantes que se consideraron sanos para el TMF después de una cuidadosa detección detallada de enfermedades infecciosas, según el protocolo institucional. El estudio se realizó entre enero de 2011 y octubre de 2014. Se analizaron las diferencias en la abundancia relativa y la diversidad

de la microbiota fecal en donantes mayores y menores de 60 años. El objetivo de este estudio fue examinar el efecto de la edad de donantes sanos en su microbiota fecal y evaluar el impacto de estos cambios en la eficacia clínica del TMF. Las pesquisas sugieren que el envejecimiento en donantes sanos está asociado con alteraciones en la composición del microbioma fecal sin cambios en la diversidad microbiana general. Estos cambios no parecen afectar la eficacia clínica del TMF en pacientes con infección por *C. Difficile* recurrente durante 12 meses.

Mintz *et al*¹¹ realizaron el estudio transversal Análisis longitudinal del microbioma del trasplante de microbiota fecal de donante único en pacientes con infección recurrente por *Clostridium difficile* y/o colitis ulcerosa. Los estudios del TMF por colonoscopia en pacientes con ICD recurrente indican que este es un tratamiento muy efectivo para prevenir futuras recaídas. Para ello, los autores recurrieron aun un estudio prospectivo abierto del TMF colonoscópico único entre pacientes con ≥ 2 recurrencias de ICD, con la intención de monitorear la composición microbiana en el receptor antes y después del TMF, en comparación con su respectivo donante. También iniciaron un ensayo prospectivo simultáneo de etiqueta abierta sobre el TMF colonoscópico único en pacientes con colitis ulcerosa que no responden a la terapia para caracterizar cómo el TMF altera la microbiota fecal en pacientes con ICD recurrentes y/o CU. Se observaron efectos significativos del TMF en la composición general de la microbiota (p. ej., diversidad beta) para los grupos de ICD solo y ICD + CU. Los autores concluyen que los resultados de este estudio piloto sugieren que los desequilibrios microbianos en los pacientes de ICD + CU se parecen más a los pacientes con solo ICD que los receptores de CU solamente.

Michailidis *et al*¹² realizaron una revisión de artículos, titulado Eventos adversos del trasplante de microbiota fecal: un metaanálisis de estudios de alta calidad. De los 334 artículos revisados, se seleccionaron 9 estudios de alta calidad con 756 TMF para el análisis final. El objetivo del trabajo se centra en los efectos adversos (EA) y la seguridad que acompañan al procedimiento de TMF. Para EII el EA más común informado fue dolor abdominal, seguido de diarrea. Según la comparativa de los autores, la tasa de EA de TMF es del 39,3%, siendo la mayoría de la EA leve y autolimitada. Las infecciones por *C. difficile* fueron poco frecuentes, en el 5,3%, y muchos solo estaban posiblemente relacionados con el TMF. Los autores concluyen que la adherencia a los informes

estandarizados de EA, así como a los estudios y registros longitudinales, ayudarán a proporcionar más seguridad al procedimiento de los TMF en el futuro.

Quaranta *et al*¹³ realizaron un estudio transversal titulado: "Consortio bacteriano": una evolución potencial del trasplante de microbiota fecal para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*. El TMF ha demostrado ser una opción clínica válida para las infecciones por *Clostridium difficile*. Sin embargo, este enfoque muestra varios puntos críticos, como el reclutamiento y la selección de donantes voluntarios. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia terapéutica de una suspensión bacteriana sintética definida como 'Consortio bacteriano' (CB), infundida en el colon de pacientes con ICD. La suspensión estuvo compuesta por 13 especies microbianas aisladas mediante protocolos de culturómica, que es el aislamiento masivo de microorganismos a partir de heces de donantes sanos. La eficacia del tratamiento se evaluó tanto clínicamente como por tipificación metagenómica. Se recogieron muestras fecales de los pacientes receptores antes y después de la infusión. Los datos metagenómicos revelaron un 'despertar' de especies microbianas ausentes o de baja concentración en el tiempo T0 y presentes después de la infusión. En conclusión, la infusión de bacterias seleccionadas actuaría como factor desencadenante de la 're población bacteriana' representando un tratamiento innovador en pacientes con infecciones por *Clostridium difficile*.

Zheng *et al*¹⁴ realizan un trabajo de revisión de artículos titulado: Trasplante de microbiota fecal en las enfermedades metabólicas: estado actual y perspectivas. En esta revisión, los autores se centraron en los principales mecanismos y deficiencias del TMF y exploraron el diseño óptimo de la investigación del TMF. Con el desarrollo de la microbiología y la metabolómica se ocupa del estudio de los metabolitos, que son moléculas de bajo peso molecular <1000 Da, producto final de todos los procesos celulares, lo que pone de manifiesto la relación entre el microbioma intestinal y las enfermedades intestinales. El TMF, como nuevo método de tratamiento, puede afectar el curso de muchas enfermedades crónicas como el síndrome metabólico, el tumor maligno, la enfermedad autoinmune y la enfermedad del sistema nervioso. Aunque el mecanismo de acción del TMF ahora se conoce bien, existe cierta controversia en las enfermedades metabólicas, por lo que su aplicación clínica puede ser limitada. El trasplante de microflora está recomendado por guías clínicas médicas y consensos para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* recurrente o refractaria y se ha promovido

gradualmente para el tratamiento de otras enfermedades intestinales y extraintestinales. Sin embargo, los resultados iniciales son variados, lo que sugiere que la heterogeneidad de las heces de los donantes puede afectar la eficacia del procedimiento. El éxito del tratamiento depende de la diversidad microbiana y la composición de las heces del donante. Por lo tanto, los ensayos clínicos pueden fallar debido a la selección de donantes ineficaces y no a una mala indicación. La investigación finaliza reportando un nuevo entendimiento, y es que el TMF no solo mejora la sensibilidad a la insulina, sino que también puede alterar el curso natural de la diabetes tipo 1 al modular la autoinmunidad.

Wang *et al*¹⁵ realizaron el análisis de artículos titulado Tendencias globales de investigación y puntos críticos del trasplante de microbiota fecal: un estudio bibliométrico y de visualización. Para este utilizaron once mil novecientos setenta y dos registros, finalmente, los publicados entre 1980 y 2022. La publicación sobre TMF va en aumento año a año. Después del análisis y la visualización de datos, se produjeron un total de 57 puntos críticos sobre TMF. Resumieron estos puntos críticos y los clasificaron en 7 grados según el número de fuentes de evidencia. El trasplante de microbiota fecal ha ganado una atención considerable en una variedad de áreas de investigación clínica y se está publicando un número creciente de artículos. Es muy importante revelar el estado global, las tendencias de investigación futuras y los puntos críticos en la investigación y aplicación del TMF. Los autores concluyeron que esperan que esta revisión bibliográfica proporcione una perspectiva general para TMF, el cual ha ganado cada vez más atención e interés. Existen muchos puntos críticos en este campo, lo que puede ayudar a los nuevos investigadores a explorar nuevas direcciones para futuras investigaciones.

Duvallet *et al*¹⁶ realizaron una revisión bibliográfica, en un artículo titulado Marco para la selección racional de donantes en ensayos clínicos de trasplante de microbiota fecal. El autor indica que los primeros éxitos clínicos están impulsando el entusiasmo por el trasplante de microbiota fecal, ya que la investigación emergente está vinculando el microbioma con muchas enfermedades diferentes. Sin embargo, los ensayos preliminares han arrojado resultados mixtos y sugieren que la heterogeneidad en las heces del donante puede desempeñar un papel en la respuesta del paciente. Por lo tanto, los ensayos clínicos pueden fracasar porque se eligió un donante inadecuado en lugar de que el TMF no es apropiado como tratamiento para el paciente. Los autores describen un marco conceptual para guiar la selección racional de donantes y aumentar la probabilidad de que los ensayos

clínicos de TMF tengan éxito, argumentando que el mecanismo por el cual se plantea la hipótesis de que el microbioma está asociado con una indicación dada, debe informar cómo se seleccionan los donantes sanos para los ensayos de TMF, categorizando estos mecanismos en cuatro modelos de enfermedad y presentando estrategias asociadas de selección de donantes. A continuación, repasaron ejemplos basados en ensayos de TMF publicados anteriormente e investigaciones en curso para ilustrar cómo podría ocurrir la selección de donantes en la práctica. Finalmente, mostraron que los ensayos típicos de TMF no tienen poder para descubrir taxones individuales que median las respuestas de los pacientes, lo que sugiere que los médicos deben desarrollar hipótesis específicas para análisis retrospectivos y diseñar sus ensayos clínicos en consecuencia. Los autores concluyen que será necesario desarrollar y aplicar nuevas metodologías de diseño de ensayos clínicos, como la selección racional de donantes, para garantizar que el TMF se traduzca con éxito en impacto clínico.

Gonzalez del Pozo²⁶ en su trabajo de fin de grado comprende que la enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) constituye uno de los principales retos de la investigación actual. El aumento de su prevalencia, la ausencia de tratamientos curativos en la actualidad, la etiopatogenia multifactorial y sus potenciales complicaciones hacen de este proceso un importante campo de investigación actual y de futuro. El objetivo de su trabajo es otorgar una visión del estado del arte actual de los nuevos avances en la comprensión de los mecanismos que producen la enfermedad. Se ha hecho hincapié especialmente en la relación del sistema inmune con todos los elementos implicados en la génesis de la enfermedad, como la microbiota y el epitelio intestinal, así como el papel del ambiente sobre todos ellos. Por último, se destaca la aplicación de estos nuevos conocimientos en forma de nuevas terapias, tanto de manipulación de la flora intestinal como de las terapias biológicas. Para ello, el método utilizado realizado ha sido una revisión bibliográfica que incluyendo especialmente información desde comienzos del siglo XXI.

Baunwall *et al*⁷⁷ en su revisión sistemática actualizada y metanálisis, buscó en PubMed, Scopus, Embase, Web of Science, Clinical Key y Svemed+, bibliografía sobre TMF publicada en inglés hasta el 11 de noviembre de 2019. Incluyó ensayos observacionales y clínicos, con o sin comparadores de antibióticos y estudios excluidos con menos de 8 semanas de seguimiento y menos de 15 pacientes. El resultado primario fue el resultado clínico en semana 8. Extrajeron exhaustivamente los datos del paciente y

del procedimiento. En un metaanálisis de efectos aleatorios estimaron el efecto clínico para el TMF único o repetido, diferentes métodos de administración y, en comparación con los antibióticos, de 1.816 estudios evaluados, se incluyeron 45 estudios. El efecto clínico general en la semana 8, después de repetir el TMF (24 estudios, 1855 pacientes) fue del 91% (IC del 95%: 89,94%, I²=53%) y del 84% (80,88%, I²=86%) de seguimiento. TMF único (43 estudios, 2.937 pacientes). En comparación con la vancomicina, el número necesario a tratar (NNT) para repetir el TMF fue de 1 de 5 y 2,9 para TMF simple. Repetir el TMF tuvo evidencia de alta calidad, la evidencia de esto respalda que el TMF es efectivo para la ICD recurrente, pero su efecto varía según el método de administración y la cantidad de administraciones. El NNT superior para TMF en comparación con los antibióticos sugiere que los pacientes pueden beneficiarse de avanzar TMF a todos los casos de ICD recurrente.

Xi-YueTan *et al*⁷⁸ menciona que la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad inflamatoria crónica recurrente del tracto gastrointestinal y su prevalencia está aumentando en todo el mundo. El trasplante de microbiota fecal (TMF) es una terapia emergente que modifica la microbiota intestinal del paciente mediante el trasplante de heces de un donante sano para lograr la remisión de la enfermedad. Sin embargo, su eficacia y seguridad necesitan ser investigadas más a fondo. Para esto, realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase y Google Scholar (hasta el 8 de noviembre de 2021) y examinaron la literatura por título y resumen, así como por texto completo. El resultado primario fue la remisión clínica, con la respuesta clínica como resultado secundario. Se informaron los cocientes de riesgos (RR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. En este estudio se incluyeron un total de 14 ensayos. En cuanto a la remisión clínica, el TMF tuvo un efecto significativo en comparación con él, sin riesgo significativo de heterogeneidad del estudio. Además, TMF condujo a resultados significativos en la respuesta clínica en comparación con el placebo con una heterogeneidad moderada entre estudios. El análisis de subgrupos mostró una mayor remisión clínica para el TMF fecal fresco (40,9%) que para el TMF fecal congelado (32,2%); la eficacia del pretratamiento gastrointestinal (GI), la gravedad de la enfermedad, la vía de administración y la selección del donante sigue sin estar claras y requieren un estudio más extenso. El análisis de seguridad concluyó que la mayoría de los eventos adversos fueron leves y se resolvieron solos. El análisis microbiológico encontró que la microbiota intestinal del paciente variaba a favor del donante, con una

mayor diversidad de flora y riqueza de especies. Como conclusión, se determinó que el TMF es una terapia segura, eficaz y bien tolerada. Los estudios han encontrado que el trasplante de microbiota fecal fresca puede aumentar las tasas de remisión clínica. Sin embargo, se necesitan más ensayos controlados aleatorios y seguimientos a largo plazo para evaluar su eficacia y seguridad a largo plazo.

Caldeira *et al*⁷⁹ entendieron que la evidencia actual sobre el trasplante de microbiota fecal para la enfermedad inflamatoria intestinal no es concluyente. Para ello, realizaron una revisión sistemática en PubMed, Scopus y Web of Science para recopilar evidencia sobre la eficacia y seguridad del trasplante de microbiota fecal para la enfermedad inflamatoria intestinal. La remisión clínica se consideró como el punto final primario. Se efectuaron metaanálisis por pares para los estudios controlados aleatorios (Mantel Haenszel, modelo de efectos aleatorios), de proporciones, que representan las tasas agrupadas ponderadas informadas en los estudios de intervención, utilizando el modelo de efectos mixtos. También se realizaron análisis de subgrupos considerando el tipo de heces, el tipo de donante y el subtipo de enfermedad, así como metaanálisis acumulativos para evaluar las necesidades adicionales de evidencia, incluyeron sesenta estudios, de los cuales 36 pudieron sintetizarse en los análisis cuantitativos. Los metaanálisis por pares de seis ensayos controlados mostraron diferencias significativas a favor del trasplante de microbiota fecal en comparación con el placebo (remisión clínica: RR 1,70 [IC del 95%: 1,12 a 2,56]; respuesta clínica: RR 1,68 [IC del 95%: 1,04 a 2,72]). Encontraron una remisión clínica general del 37%, una respuesta clínica general del 54% y una prevalencia de eventos adversos del 29% para los estudios de intervención. La materia fecal congelada y los donantes universales se relacionaron con mejores resultados de eficacia. Además, los pacientes con enfermedad de Crohn parecían beneficiarse más del procedimiento.

Tariq *et al*⁸⁰ analizaron retrospectivamente a los pacientes con 3 o más ITU en el año anterior al TMF (para ICD recurrente) desde mayo de 2012 hasta septiembre de 2016. La ITU se definió como la presencia de síntomas urinarios y cultivos bacterianos urinarios con > 105 unidades formadoras de colonias /ml. Los criterios de elegibilidad para TMF incluyeron un tercer episodio o mayor de ICD comprobado por un ensayo positivo de heces de reacción en cadena de la polimerasa de *C. difficile* en presencia de diarrea. Las heces de donantes se obtuvieron después de obtener una extensa historia clínica y evaluación de laboratorio (análisis de sangre y heces). Los criterios detallados de

inclusión y exclusión de donantes en nuestro programa se han publicado previamente. También se incluyó un grupo control de pacientes con 3 episodios de ICD manejados con antibióticos y 3 o más ITU el año anterior al tercer episodio de ICD.

Registramos los datos demográficos de los pacientes, el historial de ICD y la frecuencia de infecciones urinarias un año antes y un año después de TMF. Además, recolectamos datos microbiológicos (microorganismos causales y sus patrones de resistencia a los antibióticos) de las muestras de orina positivas.

1.5.3 Antecedentes nacionales

Abdelnour ¹⁷ publicó un artículo de revisión cuyo título responde a: Microbiota y Salud. El ecosistema de microorganismos presente en la piel y mucosas se denomina microbiota, y el conjunto de genes de los estos, microbioma. La microbiota se encuentra en relación simbiótica con el hospedero. Estos microorganismos pueden ser bacterias, hongos, levaduras o virus. Técnicas moleculares de secuenciación masiva desarrolladas en los últimos años han permitido caracterizar mejor las bacterias presentes en el intestino. Hoy se conoce que alteraciones en el número o tipo de microorganismos que constituyen este ecosistema se denominan disbiosis, condición presente en muchas patologías que afectan al ser humano.

Arce ¹⁸, en su artículo titulado Disbiosis intestinal: alteración de la relación mutualista entre microbiota y sistema inmune, realiza una revisión de los principales factores relacionados con esta enfermedad y de las enfermedades crónicas asociadas. Indica que la disbiosis intestinal es producto del desequilibrio intestinal causado por factores ambientales como la dieta, toxinas, drogas y patógenos. Uno de los principales factores causantes es la presencia de microorganismos enteropatógenos. Por último, se menciona el uso de algunas terapias utilizadas en el tratamiento de esta enfermedad y algunas contradicciones.

Chacón *et al*¹⁹, en su revisión de artículos titulado Infección por *Clostridium difficile* y el papel del trasplante de microbiota fecal, indican que el *Clostridium difficile* es una bacteria anaeróbica gram positiva capaz de colonizar el colon y producir diarrea aguda. Es una de las infecciones nosocomiales más importantes causante de una alta morbilidad a nivel hospitalario. La clínica de la infección es amplia variando desde portadores asintomáticos hasta colitis fulminante, en la cual la diarrea aguda es la principal manifestación. El diagnóstico siempre se sospecha en cualquier paciente con diarrea aguda y factores de riesgo y se confirma con una prueba en heces capaz de detectar las toxinas o el gen del *Clostridium difficile*. El tratamiento dependerá de la severidad de la infección, por lo general utilizando antibióticos de amplio espectro con sensibilidad por la bacteria como metronidazol, vancomicina o fidaxomicina. En algunas ocasiones la cirugía está indicada, aunque no es lo más común. Los autores concluyen en que aquellos pacientes con múltiples recurrencias, el tratamiento con mayor evidencia de tasa de curación es el trasplante de microbiota fecal. La prevención con medidas de aislamiento lavado de manos es de suma importancia para prevenir la transmisión entre pacientes a nivel hospitalario.

Barrientos *et al*²⁰, en su artículo Antibioticoterapia y nuevas terapias no farmacológicas en infecciones por *Clostridium difficile* indica que esta infección es la principal causa de diarrea infecciosa en pacientes hospitalizados. Los pacientes pueden ser portadores asintomáticos o presentar desde una diarrea leve a una colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, sepsis y muerte. El manejo de esta infección sigue presentando puntos de controversia, tanto en la elección del mejor método de diagnóstico como en el tratamiento. En los casos en los cuales la infección por este agente fue confirmada, la primera y más efectiva medida es suspender la antibioticoterapia que el paciente este recibiendo, en la medida de lo posible. El tratamiento se basa en tres agentes clásicos: metronidazol, vancomicina y teicoplanina con la más reciente adición de fidaxomicina y ridinilazol. Los pacientes con presentación varias veces requieren resolución quirúrgica, además de las medidas de soporte y monitoreo.

Masis e Ivancovich²¹ realizaron un artículo de revisión llamado Generalidades de la microbiota intestinal y su rol en algunas patologías. En los últimos años el rol de los microorganismos no patógenos comensales del intestino, la microbiota intestinal, ha ido esclareciéndose. Las repercusiones de las alteraciones en el equilibrio de la microbiota

son muy extensas, siendo partícipe de diversas patologías no sólo del tracto gastrointestinal, sino de todo el organismo. Este balance puede ser alterado desde el período prenatal durante todas las etapas de la vida. Las terapias enfocadas en el restablecimiento de un perfil benéfico de microflora tienen como objetivo el manejo de estas patologías desde un punto de vista más fisiológico e integral y son opciones prometedoras que aún requieren más estudios.

Jiménez *et al*⁷⁶, con el objetivo de describir las características de los pacientes adultos mayores con diagnóstico de infecciones por *Clostridium difficile* en un hospital geriátrico en Costa Rica y contribuir a mejorar su manejo y llevar a una reducción de la morbimortalidad y costos asociados con su atención, realizó un estudio observacional retrospectivo con información demográfica y clínica de 141 pacientes admitidos en el Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología Dr. Raúl Blanco Cervantes de Costa Rica del 2015 al 2018, quienes presentaron una prueba inmunocromatográfica de detección de antígeno y/o toxinas de *C. difficile* positiva en heces diarreicas. Las variables continuas se compararon mediante una prueba de ANOVA, mientras que las categóricas por una prueba exacta de Fisher. Los factores de riesgo para cada uno de los grupos se evaluaron por análisis univariante. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos con un 95% de confianza. Estudió 141 pacientes con diarrea asociada a *C. difficile*, de una edad promedio de 83 años, de los cuales el 57% eran mujeres. Un 35% de los casos eran de origen comunitario y 27% fueron severos. El consumo de antimicrobianos fue dado principalmente por cefalosporinas y fluoroquinolonas. El tratamiento más utilizado fue el metronidazol (81%) y la mortalidad relacionada con la infección por *C. difficile* a los 30 días fue de un 35%. Este es el primer reporte epidemiológico de infección por *C. difficile* que describe a un grupo de pacientes geriátricos hospitalizados y sus factores de riesgo asociados, que pone en manifiesto un porcentaje importante de casos comunitarios y graves, lo que llama a establecer guías locales y grupos específicos para el tratamiento y prevención de dicha infección.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Salud

Cuando se da la tarea de analizar el concepto de salud es importante comprender que salud no se refiere solo a la ausencia de enfermedad. Partiendo de esta premisa se estipuló que salud comprende otras áreas que junto con la parte biológica son cruciales para una adecuada calidad de vida en el paciente, en donde la parte social y psíquica son pilares importantes en el bienestar de un ser humano. Es por esto que salud se comprende desde una perspectiva biopsicosocial.

2.2 Condiciones que afectan la homeostasis intestinal

Al hablar de microbiota se debe entender que se refiere al campo semántico que comprenden los seres microscópicos comensales que habitan en el colon del ser humano, comprende las bacterias, arqueas, microeucariotas y virus que comparten el espacio del cuerpo humano y que, así mismo, pueden dejar su función comensal y pasar a patógena^{1,8}.

Hoy en día se sabe que el sistema digestivo junto con la microbiota fecal tiene un rol en la homeostasis fisiológica humana que va más allá de simplemente procesar la comida que ingerimos, es por esta razón y sumado a que no depende del sistema nervioso central (SNC) que se le conoce como un segundo cerebro. Por eso su correcto

funcionamiento juega un papel crucial para el bienestar del ser humano y esto en gran parte se debe al estricto equilibrio de estos seres microscópicos que habitan en el intestino.

Una microbiota en equilibrio está determinada por su alta diversidad y por la capacidad para soportar los cambios asociados con el estrés fisiológico, por esto, sus parámetros de salud son la cantidad de microorganismos y la variedad de especies bacterianas.⁶

“La disminución del número de microorganismos o de especies, reduce la inmunidad por lo que se relaciona con enfermedades del tracto gastrointestinal que llegan a producir alteraciones sistémicas. Los patrones dietéticos modifican la microbiota y su funcionalidad generando desequilibrio entre las bacterias protectoras y las dañinas.”⁶

“Los trastornos metabólicos e inmunológicos tienen relación con la microbiota que coloniza el intestino humano, en estudios recientes se determinó diferencias entre la microbiota intestinal de individuos delgados y la de aquellos con obesidad.”⁶

Las dietas con elevada cantidad de grasas y poco consumo de fibra, alteran el correcto funcionamiento de la barrera intestinal, predisponiendo a aumento de peso corporal y permeabilidad intestinal, lo que permite paso de lipopolisacáridos y otros componentes del peptidoglicano de la pared celular bacteriana quienes promueven inflamación de bajo grado asociada con la obesidad⁶.

Es normal que una persona obesa opte por dietas que restringen las grasas y los hidratos de carbono, lo que conduce al aumento de bacteroidetes y la disminución de firmicutes. Las dietas ricas en proteínas, en almidón y en fibra dietética, también producen alteraciones de la microbiota. Se observa una mayor cantidad de Enterobacteriácea, con menos bacteroides y bacteroidetes en los niños obesos, por otra parte, también presentan un aumento en *Desulfovibrio* y *Akkermansia muciniphila*, que deterioran la barrera intestinal⁶.

Otra entidad que altera el buen funcionamiento de la microbiota intestinal es la diabetes tipo 2, lo cual se relaciona con la resistencia a la insulina, permeabilidad intestinal deficiente, endotoxemia e inflamación crónica que, a su vez, son determinadas

por la composición de la dieta. En estos individuos existe mayor número de patógenos oportunistas y menos microbios productores de butirato, lo que aumenta las funciones microbianas para reducir el sulfato y la resistencia al estrés oxidativo⁶.

La patogénesis del síndrome de intestino irritable (SII) se ve influida por la dieta, que a su vez influye en la microbiota intestinal, como lo mencionado anteriormente. Una mala absorción de los hidratos de carbono desenlaza en una mayor cantidad de hidrógeno en el intestino de los pacientes con SII, quien juega un papel importante en la producción de metano necesario para la clínica de la enfermedad. En esta alteración de la microbiota se encuentra aumento de firmicutes y disminución de bacteroidetes⁶.

Otro fenómeno que ocurre es cuando al utilizar antibióticos de forma repetida, este elimina una serie de bacterias que conforman la microbiota normal y, además, predispone a la resistencia bacteriana. Los antibióticos tienden a producir efectos secundarios, debido a que son eficaces para suprimir agentes patógenos, pero a su vez, disminuyen la diversidad microbiana. Las terapias antimicrobianas deben ser menos empíricas para evitar la disbateriosis⁶.

“A la administración de antibióticos en el primer año de vida se le atribuye el desarrollo de la microbiota a través de cuatro mecanismos de disbiosis como la disminución de taxones claves, la pérdida de diversidad microbiana, alteración en las capacidades metabólicas de la microbiota y sobrecrecimiento de patógenos”⁶.

A diferencia de otros tejidos, la mucosa intestinal es abundantemente innervada y es por esto que durante momentos de estrés se da una descarga de noradrenalina en la luz intestinal que disminuye el número de bacterias comensales y secundariamente incrementa la cantidad de microorganismos patógenos⁶.

Dentro de las causas probables de disbiosis secundarias a factores ambientales se encuentra al estrés psicológico, tabaquismo, uso indiscriminado de alcohol, uso frecuente de antibióticos, las toxinas ambientales, sedentarismo, trastornos del sueño, hacinamiento, aditivos alimentarios, déficit de fitoquímicos en la dieta, déficit de ácidos grasos esenciales, déficit de vitamina D y déficit de magnesio⁶.

“Como se mencionó anteriormente la disbiosis intestinal está estrechamente relacionada con enfermedades sistémicas como obesidad, diabetes, aterosclerosis y esteatosis hepática no alcohólica, cuya etiopatogenia se relaciona con la inflamación crónica dada por la disfunción de la barrera intestinal y las respuestas inmunológicas generadas por los lipopolisacáridos de la membrana externa de bacterias gramnegativas”⁶.

2.3 Homeostasis metabólica de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal se comporta como un órgano metabólico, debido a las diversas funciones que realiza en su huésped una vez que se establece una simbiosis entre ambas partes. Por ejemplo, es necesario que ciertas bacterias estén presentes en la microbiota intestinal en función de una correcta nutrición y desarrollo fisiológico, además de un adecuado mantenimiento del sistema inmunitario. La homeostasis intestinal entre el huésped y su microbiota es clave para poder utilizar la energía de los alimentos de manera eficiente y protegerse de los microorganismos patógenos²⁴.

Dentro de las funciones de la microbiota intestinal entre las más importantes destacan las siguientes: metabólica, mediante el procesado de productos de la dieta no digeribles (fibra) y del moco intestinal; defensiva, actuando como una barrera contra microorganismos patógenos; trófica, al regular la proliferación y diferenciación de las células epiteliales, e inmunológica, participando en el desarrollo y homeostasis del sistema inmunitario²⁴.

“Uno de los procesos que modula la microbiota bacteriana es la permeabilidad y la función de barrera de la mucosa intestinal que constituye un mecanismo defensivo importante contra la colonización y la translocación microbiana entre el intestino y el torrente sanguíneo. La competición por los nutrientes también es un mecanismo que permite a la microbiota comensal excluir a microorganismos potencialmente patógenos”²⁴.

“La microbiota intestinal se encarga de convertir la fibra de la dieta en carbohidratos simples y ácidos grasos de cadena corta (SCFA), como los ácidos propiónico, acético y butírico. Los dos primeros se absorben en la circulación portal y el butirato sirve de sustrato energético para los colonocitos”²⁴.

“Los ácidos grasos de cadena corta representan el 5-10% de los requerimientos energéticos diarios del ser humano. Además, cumplen dos funciones: proporcionar calorías y actuar como moléculas reguladoras”²⁴.

2.4 Disbiosis intestinal

La disbiosis intestinal es cuando se altera el equilibrio homeostático que preponderaba en la flora intestinal y que necesariamente va generarle problemas de salud a la persona que lo padece.

Uno de los fenómenos observables en la disbiosis intestinal es la disminución del número de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), tales como *Faecalibacterium*, *Roseburia* o *Eubacterium*, secundario a esto cae la producción de AGCC, cuya función es fortalecer la defensa intestinal y el sistema inmunológico. Por otra parte, se ve aumentado el potencial para generar ácido sulfhídrico, tóxico para las células epiteliales. Múltiples son las causas que generan disbiosis, entre ellas, la higiene moderna y el uso frecuente de antibióticos de forma inapropiada⁷.

Los factores endógenos afectan en cierto modo la composición microbiana, como la fisiología e inmunidad de la persona, y exógenos, como la dieta y la medicación. Hoy en día, en la sociedad actual, los mayores moduladores de la microbiota serían una menor exposición a los microbios del medio ambiente, asociado con los avances sanitarios y las medidas higiénicas, consumo de alimentos procesados, pobres en fibra y el uso desmedido de antibióticos. Dichas variables podrían llevar a la microbiota a un estado de disbiosis que se relaciona con diversas enfermedades, aunque todavía no se conocen los mecanismos por los que se producen²⁴.

En la disbiosis intestinal, se produce un desequilibrio en el número de bacterias que son responsables de la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como *Faecalibacterium*, *Roseburia* o *Eubacterium*. La disminución de estas bacterias conlleva a una reducción en la producción de AGCC, los cuales desempeñan un papel importante en fortalecer la defensa intestinal y el sistema inmunológico. Además, la disbiosis puede aumentar el potencial de generar ácido sulfhídrico, que es tóxico para las células epiteliales⁷.

2.4.1 Cambios en la microbiota

La microbiota de los pacientes con infección recurrente por *Clostroides difficile* (IrEC) y exposición repetida a antibióticos se caracteriza por una reducción en la diversidad y una disbiosis en comparación con los individuos sanos. El tratamiento con TMF, especialmente a través de colonoscopia, ha demostrado normalizar la microbiota dentro de las 24 horas posteriores al tratamiento, con un aumento en la abundancia y diversidad de bacterias del filo *bacteroidetes*⁵.

Estos cambios en la microbiota se han observado persistir durante varios años después del TMF, aunque también se ha observado cierta plasticidad en las comunidades microbianas, tanto de los donantes como de los pacientes. Aunque se han identificado algunas tendencias generales en la restauración de la microbiota después del TMF en pacientes con IrEC, aún no se ha identificado ninguna especie específica indicativa de la enfermedad o necesaria para la curación. Estas comunidades disbióticas se caracterizan generalmente por una drástica reducción en los miembros del filo *Bacteroidetes* y aumentos en la *Gammaproteobacteria*, particularmente entre miembros de los géneros *Klebsiella*, *Escherichia* y *Pseudomonas*, entre otros⁵.

La composición de la microbiota del donante también puede influir en la transferencia y el injerto de la microbiota fecal en los pacientes receptores. Se ha observado que los pacientes que reciben material de donantes con mayor abundancia de ciertas especies de *Bifidobacteriaceae* muestran una mayor similitud de la comunidad con el donante. Además, los taxones o filotipos presentes en los donantes tienden a estar representados en las muestras de pacientes después del tratamiento con antibióticos y TMF. Sin embargo, también se ha notado que ocurre transferencia de algunos taxones sin la necesidad de tratamiento antibiótico previo⁵.

2.4.2 Partos por cesárea

Los recién nacidos que pasan por el canal del parto tienen una exposición inicial a las bacterias presentes en el canal vaginal de la madre. Estas bacterias, como *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia spp.*, son bacterias ácido-lácticas y desempeñan un papel importante en el establecimiento temprano de la microbiota intestinal del bebé. Durante el parto vaginal, el bebé entra en contacto directo con estas bacterias, que colonizan su piel y tracto gastrointestinal. Estas bacterias beneficiosas ayudan a establecer una microbiota saludable en el bebé y pueden tener efectos protectores contra el desarrollo de enfermedades futuras⁷.

“En contraste, los bebés nacidos por cesárea no pasan por el canal vaginal y, por lo tanto, no están expuestos a las bacterias del canal vaginal de la madre. En cambio, su microbiota se asemeja más a las bacterias presentes en la piel de la madre y del entorno hospitalario. Esto incluye bacterias como *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium spp*”⁷.

La diferencia en la composición de la microbiota entre los recién nacidos por parto vaginal y los nacidos por cesárea puede tener implicaciones para la salud a largo plazo. Se ha observado que los bebés nacidos por cesárea tienen un mayor riesgo de desarrollar ciertas enfermedades, como alergias, asma, obesidad y trastornos metabólicos. Se cree que esto puede estar relacionado con la falta de exposición a las bacterias beneficiosas presentes en el canal vaginal durante el parto. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la microbiota de un individuo puede cambiar a lo largo de la vida y puede influenciarse por diversos factores, como la alimentación, el entorno y el uso de antibióticos. Por lo tanto, aunque la exposición inicial al nacer es importante, también se pueden tomar medidas para promover una microbiota saludable a lo largo de la vida, independientemente del método de nacimiento⁷.

En el contexto de las gestantes, es crucial tener en cuenta la microbiota intestinal, ya que la disbiosis puede tener efectos fisiológicos en la madre que pueden afectar al feto. Se ha observado que las citoquinas proinflamatorias derivadas de la disbiosis pueden predisponer a trastornos hipertensivos y sus complicaciones durante el embarazo. Por lo tanto, es importante identificar a las mujeres con

mayor riesgo y diseñar estrategias personalizadas, incluyendo el uso adecuado de fármacos, para mejorar los resultados obstétricos y perinatales⁷.

Aunque se han realizado estudios en modelos animales que han proporcionado resultados prometedores, se requiere de más investigaciones en humanos para comprender mejor los factores que modifican la microbiota de forma positiva o negativa. Estos estudios serán fundamentales para realizar diagnósticos clínicos precisos y oportunos en el ámbito hospitalario⁷.

2.4.3 Permeabilidad intestinal.

Otro aspecto relevante es la permeabilidad intestinal, que se refiere a la propiedad de permitir un intercambio equilibrado de líquidos y solutos desde la luz intestinal hacia los tejidos. Esta función está influenciada por varios factores, como la mucina secretada por las células caliciformes, las uniones intercelulares y los péptidos de defensa del huésped (PDH) o péptidos antimicrobianos. La interacción de estos componentes mantiene la homeostasis entre el sistema inmunitario y la microbiota, formando una barrera que evita el paso de moléculas proinflamatorias a la circulación sistémica. Cuando alguno de estos componentes se ve alterado, puede producirse una disfunción de la barrera intestinal, conocida como síndrome de hiperpermeabilidad intestinal⁷.

2.4.4 Sistema inmunológico

El sistema inmunológico desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de una cantidad adecuada de microorganismos y su biodiversidad en el organismo, lo cual evita que causen daños. Actúa para regular y controlar la microbiota, asegurando un equilibrio saludable⁷.

El equilibrio de la microbiota depende de su alta diversidad y de su capacidad para adaptarse a los cambios bajo estrés fisiológico. Los parámetros clave para evaluar su salud incluyen la cantidad de microorganismos presentes y la variedad de especies bacterianas. La disminución en el número de microorganismos o en la

diversidad de especies bacterianas puede tener un impacto negativo en la inmunidad y se ha asociado con enfermedades del tracto gastrointestinal que pueden causar alteraciones sistémicas en el organismo⁷.

El equilibrio de la microbiota depende de su alta diversidad y de su capacidad para adaptarse a los cambios bajo estrés fisiológico. Los parámetros clave para evaluar su salud incluyen la cantidad de microorganismos presentes y la variedad de especies bacterianas. La disminución en el número de microorganismos o en la diversidad de especies bacterianas puede tener un impacto negativo en la inmunidad y se ha asociado con enfermedades del tracto gastrointestinal que pueden causar alteraciones sistémicas en el organismo⁷.

Los patrones dietéticos también influyen en la composición y funcionalidad de la microbiota, pudiendo generar un desequilibrio entre las bacterias beneficiosas y las potencialmente dañinas. Los trastornos metabólicos e inmunológicos están relacionados con la microbiota presente en el intestino humano. Estudios recientes han demostrado diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre individuos delgados y aquellos con obesidad⁷.

La disbiosis puede ocurrir como resultado de diversas alteraciones anatómicas o condiciones que afectan alguno de estos mecanismos protectores, lo que permite un crecimiento excesivo de microorganismos en la luz intestinal. Es importante tener en cuenta estos factores para comprender cómo pueden influir en el equilibrio de la microbiota intestinal y en la aparición de disbiosis⁷.

La disbiosis intestinal puede tener consecuencias, tanto a nivel metabólico como neurológico y genético. El estado de inflamación crónica de bajo grado, conocido como endotoxemia metabólica, es una respuesta del organismo ante una microbiota alterada y se caracteriza por la liberación de citocinas proinflamatorias que pueden afectar el metabolismo de los adipocitos, los triglicéridos y provocar resistencia a la insulina. Esto ha sido asociado con diversas enfermedades metabólicas⁷.

2.4.5 Factores ambientales (estrés)

La mucosa intestinal tiene una rica inervación en comparación con otros tejidos, lo que le confiere una alta sensibilidad al estrés. Durante momentos de estrés, se produce la liberación de noradrenalina en la luz intestinal, lo cual puede tener efectos negativos en la microbiota intestinal. Se ha observado que la noradrenalina puede disminuir el número de bacterias comensales beneficiosas y promover el crecimiento de microorganismos patógenos⁷.

Varios estudios en animales han demostrado que la microbiota intestinal puede alterarse rápidamente en respuesta a condiciones patológicas. Se ha observado que en tan solo 4 a 6 horas después del inicio de una enfermedad, la composición de la microbiota puede sufrir cambios significativos. Además, se ha demostrado que incluso períodos cortos de isquemia (de 5 a 10 minutos) pueden provocar alteraciones en las vellosidades intestinales, lo que resulta en una disfunción de la barrera intestinal⁷.

Existen numerosos factores ambientales que se han asociado con la disbiosis, es decir, al desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal. Estos factores incluyen el estrés psicológico, el tabaquismo, el abuso de alcohol, el uso frecuente de antibióticos, la exposición a toxinas ambientales, el sedentarismo, los trastornos del sueño, el estrés climático, el hacinamiento, los aditivos alimentarios, el déficit de fitoquímicos en la dieta, el déficit de ácidos grasos esenciales, el déficit de vitamina D y el déficit de magnesio⁷.

Estos factores ambientales pueden alterar el equilibrio de la microbiota intestinal y tener implicaciones en la salud intestinal y general. Es importante tener en cuenta estos factores y tomar medidas para mantener un estilo de vida saludable y promover un equilibrio adecuado de la microbiota intestinal⁷.

2.4.6 Macronutrientes y micronutrientes.

En relación con los macronutrientes, la disbiosis puede estar asociada con la intolerancia y la mala absorción de lactosa, lo cual puede resultar en un aumento

de la producción de hidrógeno en el intestino. La alteración de la microbiota también puede afectar la digestión y absorción de grasas, que puede dar lugar a una mala digestión lipídica y a la presencia de esteatorrea⁷.

En cuanto a los micronutrientes, la disbiosis puede influir en la absorción de vitaminas liposolubles e hidrosolubles, minerales y oligoelementos. Por ejemplo, la deficiencia de vitamina D es frecuente en casos de disbiosis, lo que puede dar lugar a condiciones como osteomalacia, hipocalcemia y pérdida de masa ósea. Asimismo, la disbiosis puede afectar la absorción de vitamina B12, lo cual puede conducir a anemia megaloblástica, neuropatía periférica y deterioro cognitivo⁷.

Otro micronutriente que puede estar comprometido en casos de disbiosis es el hierro. La presencia de lesiones en la mucosa intestinal, causadas por endotoxinas bacterianas, ácidos grasos de cadena corta o ácidos biliares desconjugados, puede afectar la absorción normal de hierro. Además, la infección por *Helicobacter pylori* también puede interferir en la absorción de este mineral⁷.

Es importante destacar que el intestino desempeña un papel fundamental en la absorción de nutrientes y en la regulación de diversas funciones del organismo. Por lo tanto, cualquier alteración en la microbiota intestinal puede tener repercusiones en la salud y el bienestar general. La disbiosis puede ser causada por una variedad de factores, incluyendo alteraciones morfológicas y funcionales del intestino, liberación excesiva de mediadores inflamatorios, alteraciones en la oxigenación tisular, traslocación bacteriana y el uso inapropiado de antimicrobianos. Además, se ha reconocido la importancia de la relación entre la microbiota intestinal, el intestino y el cerebro, pues se ha observado que la microbiota puede influir en la respuesta inmunológica y la protección contra microorganismos patógenos⁶.

2.5 Proceso inflamatorio del intestino

La causa del proceso inflamatorio del intestino no se comprende por completo. Hay factores genéticos, ambientales y factores relacionados con el huésped que contribuyen al desarrollo de la inflamación intestinal²⁵.

Componente genético: hace tiempo que se reconocen los componentes de la EII. Los estudios con gemelos han mostrado una mayor concordancia, tanto para EC como para UC, con CD que tiene hasta un 58 % de concordancia entre gemelos monocigóticos. Los familiares de primer grado de pacientes con EII se ha demostrado que también tienen un aumento de 5 veces en el riesgo de desarrollarla. Se han descubierto más de 201 mutaciones genéticas en el desarrollo de la EII y, según en los estudios de asociación del genoma completo, es probablemente un proceso poligénico. Dentro de estos loci genéticos, se han identificado 41 específicos de CD y 30 genéticos específicos de UC polimorfismos, pero 137 loci están asociados tanto con CD como con CU. De 80% a 90% de los loci identificados asociados con EII no codifican y probablemente representan marcadores epigenéticos, micro ARN y ARN no codificantes²⁵.

Componente inmunitario: la respuesta inmunitaria adaptativa del huésped también se ha implicado en el desarrollo de EII. Las respuestas mediadas por células T se amplifican tanto en CD como en UC. En EC, inflamación se desencadena por una respuesta amplificada de T-helper (Th) 1 y Th17; esto conduce a la secreción de citocinas proinflamatorias, interleucina (IL)-17, interferón gamma (IFN-g) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), que luego conduce a un ciclo de autoperpetuación de inflamación. En CU, la respuesta está mediada por Th2, lo que conduce a una activación más eficiente de células B y células T asesinas naturales y está mediado por IL-5 e IL-13.2 Muchos de los loci genéticos asociados con la EII también son responsables de la función de las células T²⁵.

La barrera intestinal también está íntimamente relacionada con la inmunidad innata del huésped. Este entorno consiste en células epiteliales intestinales (enterocitos, células caliciformes, células neuroendocrinas, células de Paneth y células M) y células inmunitarias. Perturbación de esta barrera se ha señalado que conduce a la EII en modelos animales, como en ratones deficientes en Muc2, que son incapaces de secretar mucina de las células caliciformes y se desarrollan espontáneamente IBD. Los defectos de las células de Paneth, que se ha demostrado están mediados por anomalías genéticas en NOD2, se han relacionado con el desarrollo de la EC. Se ha confirmado que NOD2 participar en la autofagia y la eliminación de patógenos intracelulares, y la descomposición de esta vía

está estrechamente relacionada con el desarrollo de células presentadoras de antígeno CD²⁵.

2.6 Proceso infeccioso

Según la OMS, un proceso infeccioso es la entrada, desarrollo y multiplicación de un agente infeccioso en el cuerpo de una persona o animal.

2.7 Características fisiológicas generales en el paciente sano

Entre la microbiota y el huésped se dan interacciones que comprenden desde mutualismo hasta el parasitismo, siendo el parásito quien causa un perjuicio al huésped. El microbioma beneficia al huésped por medio de la producción de energía y vitaminas, así como también impidiendo la invasión por microorganismos patógenos. El huésped beneficia a los microbios proporcionándoles sustratos nutritivos y un hábitat adecuado para su subsistencia. Sin embargo, la microbiota intestinal también puede contribuir a la malnutrición del huésped y al desarrollo de enfermedades infecciosas, inflamatorias crónicas, metabólicas y cardiovasculares²⁴.

“En el ecosistema del cuerpo humano, las poblaciones microbianas compiten entre ellas de manera indirecta interfiriendo mediante la utilización de recursos limitados o de manera directa causando un daño al competidor para tener acceso a los mejores nutrientes y al hábitat menos árido”²⁴.

El epitelio intestinal se encuentra cubierto por una capa de moco formada por un núcleo proteico y, a su vez, está cubierto por cadenas de carbohidratos O-glicosilados (glucosaminoglicanos mucopolisacáridos). Las mucinas O-glicosiladas tienen función de nutriente para las bifidobacterias que, a modo de recambio, producen SCFA, de esta manera, el huésped recupera una parte de la energía empleada en producir las mucinas. Por otra parte, las bacterias comensales tienen capacidad de unión a ligandos de glucanos en el moco impidiendo que las bacterias patógenas atraviesen esta capa protectora²⁴.

“Una forma de relación mutualista entre el huésped y su microbiota sería la digestión de los polisacáridos de la dieta (fibra) ya que la energía que contienen no es accesible para el huésped si no son fermentados previamente por la microbiota”²⁴.

“Las bacterias degradadoras de fibra han permitido que los seres humanos tengamos una dieta más amplia, sin la necesidad de desarrollar cambios genéticos para poder digerir la fibra vegetal”²⁴.

Dichos microorganismos van a ocupar nichos ecológicos que, posteriormente, impedirán que las bacterias patógenas se logren adherir, lo que ahorra una considerable cantidad de energía al huésped, porque no tiene que activar una respuesta inmunitaria contra estos²⁴.

2.7.1 Selección de donante.

Las directrices para la selección de donantes de microbiota fecal se centran en reducir y prevenir eventos adversos y transmisión de infecciones. Se recomienda realizar pruebas de detección estrictas para evaluar la elegibilidad de los donantes. Tanto las directrices europeas como las de Estados Unidos sugieren el uso de un cuestionario de donantes para determinar los criterios de inclusión y exclusión. Algunos de los criterios de inclusión para los donantes de TMF incluyen tener entre 18 y 65 años de edad, no tener antecedentes o síntomas de enfermedad gastrointestinal, no tener comorbilidades médicas activas importantes y no estar tomando medicamentos que puedan interferir con la viabilidad de las heces, como antibióticos o probióticos en los últimos 3 meses⁴.

“Por otro lado, los criterios de exclusión se refieren al riesgo de agentes infecciosos, como infección conocida por VIH, hepatitis B o hepatitis C, exposición conocida al VIH o hepatitis viral en los últimos 12 meses, comportamiento sexual de alto riesgo, uso de drogas ilícitas, entre otros factores”⁴.

“Además de los criterios de inclusión y exclusión, se recomienda realizar pruebas de sangre y heces a los donantes seleccionados dentro de las 4 semanas previas a la donación. Estas pruebas ayudan a detectar posibles infecciones o enfermedades transmisibles”⁴.

Históricamente, se consideraba que los cónyuges o parientes cercanos eran los donantes ideales de TMF, debido a la similitud de especies microbianas y la posible

tolerancia inmunológica. Sin embargo, evidencia clínica adicional ha demostrado que no hay asociación entre el donante y los resultados del TMF. En casos en los que la genética juega un papel contribuyente en la enfermedad, como en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), los donantes voluntarios no relacionados pueden ser más beneficiosos⁴.

Es importante que el tiempo entre la selección y la donación sea lo más corto posible, preferiblemente no más de 21 días, para reducir el riesgo de contaminación. En resumen, la selección de un donante adecuado es un aspecto crucial en el trasplante de microbiota fecal (TMF). Se deben seguir protocolos de detección estandarizados para minimizar los riesgos de transmisión de infecciones y cumplir criterios de inclusión y exclusión establecidos. Las pruebas de sangre y heces son importantes para evaluar la idoneidad del donante⁴.

2.8 Procesos inflamatorios e infecciosos asociados con disbiosis intestinal

En algunos casos, la disbiosis está directamente relacionada con la enfermedad y se caracteriza por cambios específicos en la composición y función de la microbiota intestinal. Por ejemplo, en la colitis ulcerosa, se ha observado una disminución en la diversidad microbiana y una disbiosis caracterizada por un aumento relativo de las *Proteobacterias* y una disminución de las *Firmicutes*. Este enfoque requiere un conocimiento más detallado de las interacciones entre la microbiota intestinal y la enfermedad en cuestión, y puede requerir una selección más específica y personalizada de los donantes¹⁶.

La EII (enfermedad inflamatoria intestinal), término utilizado en función de describir un grupo de trastornos inflamatorios crónicos del tracto gastro intestinal, la Colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son los principales, ambas comparten aspectos en la clínica como dolor abdominal, mareos, fatiga y pérdida de peso. Se considera que la EII es una enfermedad compleja multifactorial, debido que involucra tanto factores genéticos como ambientales, alteración de la microbiota intestinal y respuesta inmune³².

A pesar de que se ha visto un aumento en los últimos años en lugares como Asia y Medio Oriente, la mayor prevalencia e incidencia de EII sigue siendo observada en

lugares industrializados como América del Norte y Europa. La forma más frecuente de EII a nivel mundial corresponde a la colitis ulcerosa. Se ha observado especialmente en el caso de colitis ulcerosa una tendencia de diagnóstico más tardío en hombres que en mujeres. Es de vital importancia tener en cuenta los cambios que se han ido dando en el último periodo como la industrialización y el estilo de vida, debido a que son datos que permiten realizar algoritmos, diagnósticos tempranos y su manejo lo más pronto posible, además, la EII se manifiesta con dos picos de incidencia, uno entre los 15-30 años y el segundo entre los 50-70 años³².

Al involucrar factores genéticos, ambientales, alteración de la microbiota y de la respuesta inmune se evidencia que la etiopatogenia de la EII es compleja y multifactorial. Tomando en cuenta el aspecto fisiopatológico se sabe que la EII se caracteriza por una respuesta inflamatoria crónica del tracto gastro intestinal que se puede manifestar en cualquier parte del tubo digestivo, en el caso de Cuci se limita mucosa y submucosa del colon, mientras que Crohn puede ser transmural y afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal. La activación excesiva de células inmunitarias y liberación de citoquinas proinflamatorias demuestran que la inflamación que se produce en la EII es mediada por una respuesta inmune anormal, a esto se le debe sumar que se ha observado una alteración en la composición de la microbiota intestinal en pacientes con EII, sugiriendo el rol de la disbiosis en este contexto³².

Por factores genéticos, se refiere a la predisposición hereditaria a desarrollar la enfermedad. La prevalencia aumentada en individuos caucásicos e individuos de la misma familia, sobre todo en gemelos monocigóticos se apoya esta conclusión. Además se ha logrado identificar más de 30 alelos alterados en el genoma de la EII³².

“Los factores inmunológicos se refieren a la alteración en el sistema inmune de la mucosa intestinal. Se han reconocido dos factores principales que ocasionan esta alteración: defectos en la barrera del epitelio y apoptosis aberrantes de los linfocitos T”³².

“También se ha observado que el receptor nucleotide oligomerization domain 2 (NOD-2) está relacionado con la respuesta inmune innata y que las alteraciones en este receptor están relacionadas con EII ocasionando alteración de la homeostasis intestinal y a su vez provoca hiporreactividad en algunas respuestas innatas y como consecuencia una hiperactividad en

otras vías. Los factores ambientales se refieren a la influencia que presentan los factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad”³².

“La dieta es uno de los factores más importantes en el microambiente intestinal normal, y las alteraciones en alimentos específicos pueden ocasionar defectos importantes. También se ha observado que el tabaquismo afecta las vías de la inmunidad innata. Además, se ha descrito que los cambios más importantes en la microbiota intestinal en pacientes con EII son una disminución de Bacteroidetes y Firmicutes, además de un aumento de la Gammaproteobacteria, como consecuencia el número total de especies está disminuida en la EII activa”³².

2.8.1 Colitis Ulcerativa

La colitis ulcerativa (CU) es caracterizada por provocar afectación difusa de la mucosa del colon, que se extiende desde el recto con una mayor o menor extensión a nivel proximal. Diarrea, urgencia fecal, dolor abdominal, fiebre y manifestaciones extraintestinales, como la colangitis esclerosante primaria (en 3% de los casos), eritema nodoso (5%), psoriasis y uveítis (15%), que forman parte del espectro de signos clínicos que hacen pensar en realizar el diagnóstico de CU. La diarrea es uno de los síntomas más comunes en la CU y puede ser sanguinolenta en algunos casos³².

La urgencia fecal se refiere a la necesidad urgente de defecar y puede ser difícil de controlar. El dolor abdominal puede ser cólico o difuso y puede estar asociado con la distensión abdominal. La fiebre es un síntoma menos común en la CU, pero puede estar presente en casos graves. Además, se ha observado que los pacientes con CU pueden presentar complicaciones como colitis fulminante, megacolon tóxico, perforación intestinal y cáncer colorrectal. Por lo tanto, es importante realizar un diagnóstico temprano y un seguimiento adecuado para prevenir y tratar estas complicaciones³².

El diagnóstico de la colitis ulcerativa (CU) se basa en la combinación de criterios clínicos, bioquímicos, endoscópicos y/o radiológicos. En cuanto a los criterios clínicos, los síntomas más comunes de la CU son diarrea,

urgencia fecal, dolor abdominal, fiebre y manifestaciones extraintestinales como colangitis esclerosante primaria, eritema nodoso, psoriasis y uveítis. Además, se pueden presentar complicaciones como colitis fulminante, megacolon tóxico, perforación intestinal y cáncer colorrectal³².

Referente a los criterios bioquímicos, es de importancia valorar parámetros nutricionales como la hipoproteinemia y el déficit de vitamina B12, además es de importancia tener en cuenta la bioquímica hepática para descartar asociaciones de colangitis esclerosante primaria. Por otra parte, se pueden utilizar marcadores de inflamación como la lactoferrina y la calprotectina fecal³².

En cuanto a los criterios endoscópicos, la técnica básica para el diagnóstico es la ileocolonoscopia con muestra de 2 biopsias de íleon y recto. Las lesiones típicas son una afectación continua que comienza en la unión anorrectal, se extiende hasta proximal y se interrumpe de forma brusca. La mucosa se observa eritematosa, granulosa, sangrante al tacto y con trama vascular visible. En la biopsia, las lesiones encontradas son epitelio no diferenciado, bifurcación y distorsión glandular, existencia de criptitis por polimorfonucleares y la ausencia de granulomas³².

2.8.2 Crohn

En la enfermedad de Crohn, la inflamación puede afectar cualquier parte del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano, y se caracteriza por un compromiso inflamatorio discontinuo y transmural que puede afectar todas las capas de la pared intestinal y de manera segmentada. Los síntomas pueden variar dependiendo de la ubicación y la gravedad de la inflamación, pero pueden incluir dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, fiebre, fatiga y sangrado rectal. Además, la enfermedad de Crohn puede presentar manifestaciones extraintestinales, como eritema nodoso, aftas bucales, artritis periférica, pioderma gangrenoso y colangitis esclerosante. El diagnóstico es multidisciplinario y se basa en la historia clínica, el examen físico, los datos de laboratorio y los hallazgos endoscópicos e histológicos típicos encontrados en la biopsia³².

El diagnóstico de la enfermedad de Crohn se basa en la combinación de criterios clínicos, bioquímicos, endoscópicos y/o radiológicos. Se deben valorar parámetros nutricionales como la hipoproteïnemia y el déficit de vitamina B12, además de la bioquímica hepática para descartar asociaciones de colangitis esclerosante primaria. Actualmente, se utilizan marcadores de inflamación como la lactoferrina y la calprotectina fecal, aunque ninguna de las dos se considera específica para la enfermedad de Crohn³².

“La técnica básica para el diagnóstico es la ileocolonoscopia con muestra de 2 biopsias de íleon y recto. Las lesiones típicas son observadas en la endoscopia, caracterizadas por una afectación continua que comienza en la unión anorrectal, se extiende hasta proximal y se interrumpe de forma brusca”³².

La mucosa se observa eritematosa, granulosa, sangrante al tacto y trama vascular visible. En la biopsia, las lesiones encontradas son epitelio no diferenciado, bifurcación y distorsión glandular, existencia de criptitis por polimorfonucleares y la ausencia de granulomas. Además, se pueden utilizar otras pruebas de imagen como la tomografía computarizada y la resonancia magnética para evaluar la extensión y la gravedad de la enfermedad³².

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se debe realizar de manera individualizada, ya que el manejo va a depender de la localización de la enfermedad, la gravedad del proceso inflamatorio, el curso clínico, las manifestaciones extraintestinales, la respuesta al fármaco, entre otras. Los principales objetivos en este momento son: mantener la remisión clínica libre de glucocorticoides, prevenir la cirugía, conseguir la cicatrización de la mucosa y mejorar la calidad de vida del paciente³².

Los tratamientos utilizados actualmente incluyen:

“Tratamiento nutricional: la EII aumenta el catabolismo ocasionando un aumento en el gasto energético como consecuencia una elevada incidencia de malnutrición energética proteica, por esto, el soporte nutricional es muy importante en el tratamiento de los pacientes y aún más previo a la cirugía³²”.

“Detención del tabaco: en el caso de pacientes con EC, es de suma importancia el cese del tabaquismo en el manejo terapéutico, se debe ayudar al paciente con programas específicos de deshabituación³²”.

“Antibióticos: se prescriben en el caso de que hubiese complicaciones como sobrecrecimiento bacteriano o enfermedad perianal³²”.

“5-aminosalicilatos: son fármacos antiinflamatorios que se utilizan en el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn leve a moderada³²”.

“Corticosteroides: se utilizan en el tratamiento de la EII activa y grave, pero su uso prolongado puede tener efectos secundarios graves³²”.

“ Inmunomoduladores: son fármacos que actúan sobre el sistema inmunológico y se utilizan en el tratamiento de la EII moderada a grave³²”.

“Terapia biológica: son fármacos que actúan sobre proteínas específicas del sistema inmunológico y se utilizan en el tratamiento de la EII moderada a grave³²”.

2.8.3 Infección por *Clostridium difficile*

“El *Clostridium difficile* es una bacteria anaeróbica, gram positiva, formadora de esporas; capaz de colonizar el intestino grueso y producir un amplio espectro de manifestaciones clínicas desde portadores asintomáticos hasta una colitis fulminante. Hasta el año de 1978 se describe por primera vez la bacteria como la causante principal de colitis asociada con antibióticos”¹⁹.

“Aproximadamente desde 1978, *Clostridium difficile* fue reconocido por primera vez como una causa importante de diarrea y colitis pseudomembranosa asociada al uso de agentes antimicrobianos. Desde entonces, la incidencia, la morbilidad y la mortalidad de la infección por *C. difficile* han aumentado constantemente en América del Norte y Europa”²⁹.

Hoy en día se sabe que la presencia de una microbiota intestinal sana y normal ofrece protección contra la infección por *Clostridium difficile* (ICD). Caso contrario, una microbiota intestinal normal gravemente alterada por ciclos repetidos de antibióticos, incluidos el metronidazol y la vancomicina, que se usan para tratar la ICD, es probablemente una de las principales razones de su recurrencia²⁹.

“Esto llama la atención en una era donde el uso indiscriminado de antibióticos predispone a esta condición.”¹⁹.

“Está catalogada la infección por *Clostridium difficile*, como la causa más común de diarrea infecciosa en un contexto hospitalario”¹⁹.

“El patrón epidemiológico de la infección por *Clostridium difficile* puede presentarse en la forma de 3 escenarios distintos: portador asintomático, infección nosocomial o infección adquirida en la comunidad”¹⁹.

“En el caso de portadores asintomáticos expuestos a un ambiente hospitalario, la incidencia puede variar según la literatura de un 3 a un 26%, en contraste con tan solo menos del 2% en portadores asintomáticos sin exposición reciente a un ambiente hospitalario”¹⁹.

En cuanto a la patogénesis de la ICD, para que llegue a suceder la infección por *Clostridium difficile*, en primera instancia, debe haber una colonización por parte de la bacteria en el colon. La vía de transmisión es fecal-oral o por contacto, con superficies contaminadas por esporas¹⁹.

“Sin embargo, se necesitan de otros factores para que se establezca la infección, siendo uno de los más importantes la exposición a antibióticos”¹⁹.

El uso de antibióticos va a producir alteraciones del microbioma intestinal, generando así un ambiente óptimo para la colonización por *Clostridium difficile*, porque al disminuir las bacterias del microbioma intestinal, a su vez se va eliminando las defensas autónomas del huésped para impedir el crecimiento del *Clostridium*¹⁹.

“La disbiosis que se genera por el uso de antibióticos puede persistir hasta por 3 meses por lo que en ese tiempo existe el riesgo de adquirir la infección.”¹⁹.

“La edad avanzada es otro de los factores predisponentes, pues son pacientes con una alta comorbilidad, por lo general se ven sometidos a un excesivo uso de antibióticos y cuentan con un mayor tiempo de hospitalización.”¹⁹.

“También los agentes quimioterapéuticos, pues producen un efecto similar a los antibióticos en la microbiota intestinal.”¹⁹.

No es una bacteria enteroinvasiva, su mecanismo de acción es por medio de la producción de dos exotoxinas, la toxina A y B, que son capaces de inactivar las proteínas de la familia Rho, un componente crucial del citoesqueleto, produciendo así la muerte de los colonocitos, pérdida de la barrera intestinal y colitis neutrofílica¹⁹.

En cuanto a lo respecta a manifestaciones clínicas de la infección por *Clostridium difficile*, estas abarcan un amplio espectro que puede variar desde una forma asintomática hasta una colitis fulminante. El síntoma más común es la diarrea acuosa (más de 3 deposiciones líquidas en 24 horas), asociado con datos de colitis.¹⁹.

“Según la severidad de la enfermedad, se puede clasificar en una enfermedad no severa caracterizada por diarrea, dolor abdominal tipo cólico, fiebre de bajo grado, náuseas y anorexia”¹⁹.

“Es típico una leucocitosis alrededor de 15.000, con un examen físico caracterizado por sensibilidad abdominal baja”¹⁹.

La enfermedad severa se caracteriza por dolor abdominal difuso, distensión abdominal, fiebre mayor a 38,5°C, hipovolemia, hipoalbuminemia, acidosis láctica, según la opinión de expertos una leucocitosis mayor a 15.000 y una creatinina mayor a 1,5 mg/dl se consideran enfermedad severa ¹⁹.

Otra forma de presentación es la colitis fulminante, que se caracteriza por cumplir con uno a más de los siguientes criterios: presencia de hipotensión o shock, presencia de un íleo o datos radiográficos de un megacolon¹⁹.

Dentro de las manifestaciones de la colitis fulminante tenemos una hipotensión que conlleva a falla multiorgánica, un íleo caracterizado por distensión abdominal severa,

leucocitosis marcada y pocas deposiciones diarreicas, junto con un megacolon que se determina por un diámetro del colon mayor a 7 cm en imágenes radiológicas¹⁹.

Realizar el diagnóstico de la infección por *Clostridium difficile* es relativamente fácil, siempre y cuando se tenga la sospecha clínica de la misma y se basa en historia clínica y examen físico. Los diferentes exámenes de heces disponibles sólo se realizan en aquellos pacientes con heces líquidas (más de 3 deposiciones en 24 horas) y que tengan algún factor de riesgo¹⁹.

“El tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* se basa en antibióticos capaces de acabar con esta bacteria y sólo en determinados escenarios clínicos es necesario el manejo quirúrgico.”¹⁹.

“El manejo médico varía según si es un episodio inicial, la severidad de este o si es más bien una presentación recurrente”¹⁹.

“La mayoría de las guías internacionales coinciden que como medidas generales se debe discontinuar en la medida de lo posible cualquier antibiótico incitante, con el objetivo de reducir el riesgo de recurrencia.”¹⁹.

Para el manejo de un episodio inicial no severo lo que se recomienda es vancomicina oral 125 mg QID por 10 días o fidaxomicina 200 mg vía oral, dos veces al día, por 10 días; por otra parte, el metronidazol es una alternativa como primera línea, pero actualmente se sabe que el uso de este antibiótico aumenta la posibilidad de recurrencia, sobre todo en personas mayores de 65 años¹⁹.

“En el caso de la enfermedad complicada o colitis fulminante se recomienda vancomicina oral con una dosis que puede variar desde 125 mg a 500 mg, 4 veces al día, en conjunto con metronidazol intravenoso 500 mg cada 8 horas”¹⁹.

“El manejo para una primera recurrencia es el mismo que el episodio inicial. Sin embargo, se recomienda vancomicina o fidaxomicina, en caso de haber utilizado metronidazol en el primer episodio”¹⁹.

“En el caso de una segunda recurrencia se recomienda utilizar vancomicina oral en un régimen en pulsos con una reducción paulatina de la dosis a lo largo de varias semanas, otra opción es agregar rifaximina después del régimen de vancomicina”¹⁹.

“A partir de una tercera recurrencia o cuando el paciente falla en al menos un ciclo con reducción paulatina de vancomicina, se recomienda el uso del trasplante de microbiota fecal”¹⁹.

2.9 Microbiota fecal

La microbiota intestinal humana es el conjunto de microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal humano, principalmente en el colon. En esta localización hay más de 100 billones de microorganismos, la mayoría de los cuales pertenecen al dominio bacteria, aunque también se pueden encontrar representantes de los Dominios Archaea y Eukarya e incluso virus. Esta microbiota ha ido evolucionando al igual que sus huéspedes y contiene 500 veces más genes que nuestro propio genoma. La microbiota intestinal humana afecta significativamente a nuestra fisiología y fisiopatología²⁴.

2.10 Trasplante de microbiota fecal

El primer uso documentado del TMF en humanos se remonta a hace más de 50 años, cuando se utilizó para tratar la colitis pseudomembranosa estafilocócica inducida por antibióticos. Este tratamiento permitió la pronta recuperación de pacientes que se encontraban en estado crítico. Aunque en ese momento no se sabía que estaban tratando la infección por *Clostridium difficile* (ICD), esta terapia demostró ser prometedora y se ha utilizado para tratar la ICD recurrente y refractaria, con resultados superiores a los medicamentos disponibles actualmente³⁰.

El primer caso publicado de TMF en humanos fue reportado en 1958 por Eiseman y sus colegas. En ese estudio, se describió el tratamiento exitoso de cuatro pacientes con colitis pseudomembranosa severa utilizando enemas fecales. En ese momento, los investigadores desconocían que estaban tratando la ICD, ya que su asociación con *C. difficile* no se reconoció hasta 1978. Los pacientes que estaban en riesgo de muerte debido a la gravedad de la enfermedad, no habían respondido a otras terapias disponibles. Sin embargo, la administración de enemas fecales resultó en una pronta recuperación y una

rápida salida del hospital en cuestión de días. Los investigadores expresaron su esperanza de que otros estudien esta medida terapéutica de manera más exhaustiva³⁰.

El trasplante de microbiota fecal implica la transferencia de heces de un donante sano a un receptor con el objetivo de tratar patologías concretas asociadas con desequilibrios en la microbiota intestinal (disbiosis). El propósito de este procedimiento es modificar la composición de la microbiota del receptor y contribuir al tratamiento de su condición. Este enfoque desafía la visión convencional de las bacterias como agentes perjudiciales y pone atención en un componente a menudo subestimado de los desechos humanos: las heces.^{1,8} El TFM ha mostrado resultados prometedores en términos de eficacia y manejo de pacientes. Sin embargo, existen algunas áreas clave que requieren mejoras en cuanto a la seguridad de los procedimientos, la posible transmisión de patógenos y la estandarización del proceso⁷.

“El TFM, es decir, el trasplante de microbiota fecal o heces es un método que coloca las heces de un donante sano en el tracto GI de otro paciente para cambiar directamente la microbiota intestinal del receptor, a fin de normalizar la composición y obtener un beneficio terapéutico”⁴.

El uso de trasplante de microbiota fecal (TMF) se basa en el hecho de que la microbiota colónica diversa tiene la capacidad de proteger frente a la colonización por *Clostridium difficile* y demás agentes lesivos que al final tiene como desenlace un proceso inflamatorio en el colon. Pacientes con episodios recurrentes de infección han demostrado tener una reducción en las especies de bacterias de su microbioma, por lo que el trasplante fecal de individuos sanos va a romper el ciclo de recurrencia¹⁹.

Por otra parte, en el contexto de colitis ulcerosa, aunque no se ha informado qué bacterias específicas causen colitis ulcerosa, la evidencia ha sugerido la participación de la microbiota intestinal en la patogenia de la CU. Se cree que las bacterias intestinales son un importante impulsor de la inflamación intestinal².

“La CU se presenta como disbiosis, con un recuento bacteriano total más bajo y una diversidad más baja que en individuos sanos. Específicamente, se reduce la abundancia de Firmicutes, específicamente Clostridium clusters IV y XIVa, y bacteroidetes”².

“La restauración de la disbiosis puede conducir al tratamiento de la CU y el TMF se ha convertido en el foco de atención como tratamiento para CU”².

Además de los trastornos gastrointestinales mencionados anteriormente, las aplicaciones de TMF se pretenden expandir a múltiples campos de enfermedades extragastrointestinales. Varios estudios han evaluado la posibilidad de alterar el microbioma intestinal como una terapia potencial para la obesidad y el síndrome metabólico⁴.

Se cree que uno de los mecanismos por los cuales el TMF puede resolver y prevenir la recurrencia de la infección por *C. difficile* es mediante la reposición de bacterias fecales comensales que proporcionan resistencia a la colonización de patógenos. Esta hipótesis se basa en la observación de que la exposición a antibióticos es un factor de riesgo para la infección por *C. difficile*⁵.

2.11 Riesgos y complicaciones del TMF

“Hasta ahora, los resultados a largo plazo de TMF no se han comprendido completamente. Según la evidencia actual, el TMF se considera un método terapéutico generalmente seguro con pocos efectos adversos”⁴.

A través del tiempo, ensayos clínicos y revisiones sistémicas han referido algunos eventos adversos menores, como molestias abdominales, diarrea, estreñimiento y febrícula, se observaron transitoriamente después del TMF, y los efectos secundarios graves poco comunes a menudo se asociaron con las posibles complicaciones de la endoscopia y sedación⁴.

Existe riesgo de transmisión de infecciones, a pesar de la rigurosa evaluación que se les hace a los donantes, esto por medio de bacterias resistentes a los antibióticos o un virus no detectado en los análisis^{39,40}.

Durante o después del TMF, se pueden presentar reacciones adversas como vómitos, diarrea o malestar abdominal en general, hay casos que por su severidad pueden requerir atención médica, sin embargo dichas reacciones por lo general son leves y resuelven por sí solas^{39,40}.

Es necesario mencionar que también a pesar de que el objetivo del TMF es promover una microbiota intestinal saludable, restaurando equilibrio y diversidad, se pueden presentar casos en los que el resultado es un desequilibrio agregado y respuesta inmune agregada^{39,40}.

A pesar de los avances en la investigación del TMF, todavía hay mucho por aprender sobre sus efectos a largo plazo. Se necesitan más estudios para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo del TMF, así como su impacto en enfermedades crónicas y la interacción con otros tratamientos médicos.^{39,40}

2.12 Beneficios

Después de TMF, se va a dar un aumento significativo en la diversidad microbiana en pacientes con ICD recurrente. Tanto el grado de injerto microbiano como el tipo de donante (relacionado o no) no son la clave para el tratamiento exitoso de ICD recurrente por FMT⁸.

En el contexto de ICD por ejemplo la eficacia del trasplante de microbiota fecal es bastante alta, ya que según estudios en que compararon su uso con un régimen estándar de vancomicina oral, demostraron una curación del 81% en el caso de TMF con tan solo un 31%, con lo que se demostró una eficacia mucho mayor para curación en pacientes con enfermedad recurrente¹⁹.

“Muchos estudios randomizados también apoyan estos datos, pues demuestran una tasa de curación en enfermedad recurrente de entre 70 a 90% en un seguimiento de hasta 18 meses”¹⁹.

Se ha logrado asociar el TMF con beneficios en el manejo de la colitis ulcerosa, una enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Se demostró por medio de estudios preliminares mejorías en los síntomas clínicos, calidad de vida y marcadores de inflamación en pacientes que cursan con colitis ulcerosa después de un TMF. Existen indicios de que este juega un rol en el manejo de algunas enfermedades hepáticas, tales como cirrosis y esteatosis hepática no alcohólica. Dichos estudios sugirieron mejorías en la función hepática, la reducción de la inflamación y la disminución de la acumulación de grasa en el hígado después de un TMF³⁶.

En el caso específico de infecciones por bacterias multirresistentes, en comparación con los ATB el TMF ha demostrado ser efectivo en este contexto, dichos datos se evidenciaron en un estudio publicado en el New England Journal of Medicine en 2019, donde en la resolución de infecciones por bacterias multirresistentes, se mostró que el TMF fue más exitoso que el tratamiento con ATB convencionales³⁷.

Se puede presentar que asociado con el uso indiscriminado de ATB se altere la microbiota intestinal, esto puede llevar a disbiosis y, por consiguiente, aumentar el riesgo de enfermedades relacionadas con el intestino, por ejemplo EII. En contraste el TMF ha demostrado ser capaz de promover una microbiota sana que lleve a un equilibrio saludable. Un estudio publicado en Cell Host & Microbe en 2018 reveló que el TMF ayudó a restablecer la composición microbiana normal en pacientes con disbiosis intestinal³⁸.

2.13 Contexto médico costarricense

En el contexto médico costarricense, una vez que un paciente es candidato a TMF, se tiene que seguir una serie de requerimientos para que el proceso se desarrolle de manera adecuada, los pasos varían según la ruta de administración, pero los diferentes estudios concuerdan en que hay un beneficio en dar un régimen antibiótico, independientemente de la ruta, días antes del procedimiento y que la última dosis debe darse como máximo 24 horas antes del mismo¹⁹.

“También existe un consenso en que se debe preparar el colon con una solución de polietilenglicol el día antes del procedimiento para cualquier vía de administración, con el objetivo de reducir la carga bacteriana en el colon”¹⁹.

En el caso de utilizar la vía gastrointestinal alta, se debe dar la noche antes del procedimiento un inhibidor de bomba de protones y el día del mismo se recomienda administrar un proquinético 30 minutos antes del procedimiento. Al utilizar la vía baja se deben administrar entre 200 a 300 g de heces disueltos en 200 a 300 ml de solución y para la vía alta se recomienda no administrar más de 100 ml¹⁹.

“Posterior al trasplante de microbiota fecal se debe vigilar por efectos adversos como fiebre, dolor abdominal y vómitos. Por lo general, el paciente debería tener mejoría clínica a los 2 o 3 días desde la aplicación del procedimiento”¹⁹.

2.13.2 Colitis ulcerativa

“Los signos clínicos que hacen pensar en realizar el diagnóstico de CU son diarrea, urgencia fecal, dolor abdominal, fiebre y manifestaciones extraintestinales como lo son colangitis esclerosante primaria (en 3% de los casos), eritema nodoso (5%), psoriasis y uveítis “⁷⁵.

“El diagnóstico se hace con base en sospecha clínica apoyada con hallazgos endoscópicos e histológicos típicos encontrados en la biopsia”⁷⁵.

En la endoscopia es característico observar una afectación continua que comienza en la unión anorrectal se extiende hasta proximal y se interrumpe de forma brusca. La mucosa se observa eritematosa, granulosa, sangrante al tacto y trama vascular visible. En la biopsia las lesiones encontradas son epitelio no diferenciado, bifurcación y distorsión glandular, existencia de criptitis por polimorfonucleares y la ausencia de granulomas⁷⁵.

“Aparte de la clasificación de Montreal, también existe clasificación que describen la gravedad a nivel endoscópico, como lo es la clasificación de Mayo, que consta de un ítem endoscópico, al que se le asignan 0-3 puntos”⁷⁵.

(0 = normal, 1 = eritema, 2 = erosión, 3 = ulceración) y el UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) de 0-8. Los ítems del UCEIS son la presencia de ulceración, la visibilidad de la trama vascular y la presencia de sangre (4). Una puntuación menor o igual que 2: enfermedad inactiva, entre 2 y 4: baja, entre 5 y 6: moderada o una puntuación entre 7 y 9: enfermedad grave. Se ha reportado que, a los 10 años de realizar el diagnóstico, el 50% de los pacientes se han mantenido en remisión clínica, el 40% en un periodo crónico intermedio (entre brotes alternando con fase de remisión) y el restante 10% en un curso crónico mantenido⁷⁵.

2.13.2 Enfermedad de Crohn

La EC afecta cualquier parte del tubo digestivo desde la boca hasta el ano, mediante inflamación transmural (comprometiendo todas las capas de la pared intestinal) y de

manera segmentada. Su afectación transmural explica las complicaciones de hasta un 30% a nivel perianal tales como fístulas internas, plastrones y abscesos anales y hasta un 50% presentan manifestaciones extraintestinales en el momento del diagnóstico, principalmente articulares, cutáneas u oculares. Los síntomas típicos de EC son el dolor abdominal de predominio en fosa iliaca derecha y la diarrea crónica; en niños se puede observar retraso de crecimiento. En el momento del diagnóstico también son frecuentes los síntomas sistémicos como el malestar general, la fiebre, la astenia, anorexia y pérdida de peso. El diagnóstico se basa en la combinación de criterios clínicos, bioquímica, endoscópicos y/o radiológicos⁷⁵.

2.13.3 Manejo en Costa Rica de EII

El tratamiento de los pacientes con EII se debe realizar de manera individualizada, el manejo va a depender de la localización de la enfermedad, la gravedad del proceso inflamatorio, el curso clínico, las manifestaciones extraintestinales, la respuesta al fármaco, entre otras. Los principales objetivos actualmente son: mantener la remisión clínica libre de glucocorticoides, prevenir la cirugía, conseguir la cicatrización de la mucosa y por supuesto mejorar la calidad de vida del paciente⁷⁵.

Nutricional

“La EII aumenta el catabolismo ocasionando un aumento en el gasto energético como consecuencia una elevada incidencia de malnutrición energética proteica, es por esto que el soporte nutricional es muy importante en el tratamiento de los pacientes y, aún más, previo a la cirugía”⁷⁵.

Tabaco

“En el caso de pacientes con EC, es de suma importancia el cese del tabaquismo en el manejo terapéutico, se debe ayudar al paciente con programas específicos de deshabituación “⁷⁵.

Antibióticos

Se prescriben en el caso de que hubiese complicaciones como sobrecrecimiento bacteriano o enfermedad perianal. En un estudio reciente se ha demostrado que la rifaximina a dosis de 800mg/día podría inducir la remisión, sin embargo, este estudio no fue concluyente por lo que no se recomienda de forma generalizada⁷⁵.

5-Aminosalicilatos

“Actualmente no se recomiendan de forma general, ya que en los últimos estudios no han demostrado utilidad en el tratamiento en comparación con el placebo. Aunque si se ha demostrado un leve beneficio a nivel del colon como tratamiento de mantenimiento, donde se podría indicar de forma oral; la mesalazina es un tipo de 5-aminosalicilato que se suele prescribir”⁷⁶.

Glucocorticoides

Es el tratamiento de elección cuando la EII se encuentra activa, en caso de que su localización sea ileocecal la budesonida vía oral (la cual tiene una acción local y baja disponibilidad, solo el 10% pasa a la circulación sistémica) es la ideal. Cuando la budesonida no es eficaz o la enfermedad se encuentra en otra localización se recomienda prednisona. En el momento en que no se encuentre una adecuada respuesta o es un brote grave se debe tomar la decisión de hospitalizar al paciente e iniciar corticoides intravenosos. Hay que tener en cuenta que este tratamiento solo se prescribe en etapa aguda, no se usa para mantener en remisión al paciente, además en el momento de hacer el descenso de la dosis debe ser gradual entre 8 y 12 semanas, con el objetivo de evitar una recaída⁷⁵.

“Cuando la duración del tratamiento es mayor a las 6 semanas, se debe asociar con suplementos orales de calcio, vitamina D y potasio”⁷⁵.

Inmunomoduladores

La principal función en la que se emplean los inmunomoduladores es como tratamiento de mantenimiento, ya que presentan un efecto de acción muy lento. Se ha reportado que previenen las recaídas en alrededor de la mitad de los pacientes. La azatioprina vía oral es la ideal cuando se ha logrado la remisión de un primer brote con corticoides sistémicos, en caso de intolerancia se prescribe mercaptopurina (excepto en pacientes con citopenia o pancreatitis). Se debe tener en cuenta que las tiopurinas en menos de 35 años y adultos mayores se han asociado con un aumento de riesgo de linfoma, cáncer de piel no melanoma y displasia cervical. El metotrexato también ha demostrado su eficacia como tratamiento de mantenimiento en el 50% de los casos, pero su uso prolongado se ve limitado por los efectos secundarios, se utiliza en pacientes intolerantes o refractarios a las tiopurinas⁷⁵.

Anti factor de Necrosis tumoral

Los fármacos anti - factor de necrosis tumoral (TNF) son de elección como tratamiento de mantenimiento en los casos que han necesitado su uso para lograr la remisión o como tratamiento de segunda línea en caso de corticodependencia. El infliximab, adalimumab y el certolizumab han demostrado similares perfiles de eficacia y efectos secundarios, por lo que la elección depende de la disponibilidad en el centro hospitalario, la experiencia del médico y los costes económicos. Cuando se presentan casos de brotes graves en pacientes que se encuentran bajo tratamientos de inmunomoduladores está indicado agregarle un fármaco anti-TNF; un tipo de combinación es infliximab y azatioprina, los cuales han demostrado mejores tasas de remisión libres de esteroides, además de curación de la mucosa en comparación con la monoterapia. Existen numerosos análisis que han demostrado que si se inicia manejo con anti- TNF en los primeros 2 a 5 años de evolución se obtendrá una mayor eficacia⁷⁵.

Manejo quirúrgico

El manejo quirúrgico depende de las complicaciones que se presenten en la EII. En CU solo el 10- 20% van a requerir una intervención quirúrgica urgente en presencia de una colitis fulminante que no responde al tratamiento médico y que ocasiona una amenaza al pronóstico vital; también existen intervenciones programadas como es en el caso de displasia de colon o cáncer colorrectal. Sin embargo, el panorama es totalmente diferente

si se refiere a la EC, la cual va a requerir múltiples cirugías a lo largo del transcurso de la enfermedad, por lo que debe realizarse por medio de un equipo multidisciplinario y tratar de que sea lo más conservadora posible⁷⁵.

Es importante tener en cuenta que la prevención de la recurrencia posquirúrgica se debe de hacer de forma individualizada; en pacientes con enfermedad ileocólica patrón fistulizante o con más de una resección previa y en fumadores activos es aconsejable el tratamiento con inmunomoduladores o anti-TNF a las 2-3 semanas de la cirugía. Se encuentra indicado la revisión endoscópica entre 3 y 6 meses posteriores a la cirugía⁷⁵.

2.14 Microbiota intestinal

Se define microbiota sana como el conjunto que incluye microorganismos capaces de mejorar o complementar los metabolismos del huésped y que, a su vez, se ve beneficiado en el proceso. Dichos microorganismos le proporcionan resistencia ante eventuales infecciones, procesos inflamatorios, desarrollo de neoplasias o autoinmunidad. El huésped se beneficia por medio de los metabolitos que complementan las funciones endocrinas propias, así como por medio de otros metabolitos que afectan las funciones neurológicas, formando de esta manera un eje autorregulador intestino cerebro, el cual todavía no se comprende en su totalidad^{1,6}.

Se ha demostrado que el microbioma intestinal humano experimenta cambios a medida que se envejece. Está compuesto principalmente por los filos *Firmicutes*, *Bifidobacteriaceae* y *Actinobacteria*. Estudios anteriores han mostrado que la abundancia de *Firmicutes* y *Actinobacteria* disminuye, mientras que la de *Bifidobacteriaceae* aumenta con la edad, lo que resulta en una disminución general de la diversidad del microbioma intestinal. Además, la proporción de *Firmicutes* a *Bifidobacteriaceae* tiende a invertirse en poblaciones más jóvenes en una proporción de 1 a 1 en personas mayores de edad¹⁰.

Sin embargo, algunos estudios, incluido el presente, no han encontrado diferencias significativas en la diversidad general del microbioma ni en la proporción de *Firmicutes* a *Bifidobacteriaceae* entre personas mayores y más jóvenes. Es importante tener en

cuenta que factores como las preferencias dietéticas y la nacionalidad también pueden influir en la composición del microbioma en la población anciana¹⁰.

La microbiota intestinal desempeña un papel crucial en la salud humana. Se ha demostrado su implicación en el desarrollo del sistema inmunológico, la protección contra patógenos, el desarrollo y la madurez del tracto gastrointestinal, así como en la nutrición y el metabolismo. La presencia de microbiota es necesaria para el desarrollo adecuado del sistema inmunológico, incluyendo la formación de células inmunes y estructuras linfoides. Además, la microbiota intestinal contribuye a mantener la tolerancia inmunológica y prevenir respuestas inmunitarias exageradas. En términos de protección, la microbiota intestinal ayuda a prevenir el crecimiento excesivo de microorganismos patógenos y su translocación a otros tejidos. También influye en la maduración del tracto gastrointestinal, promoviendo una motilidad adecuada, una mayor área de irrigación superficial y posiblemente afectando el control del apetito²⁰.

El establecimiento de la microbiota intestinal ocurre principalmente durante los primeros 2 a 3 años de vida y factores como la exposición al líquido amniótico, la forma de nacimiento (vaginal o cesárea), el tipo de alimentación (leche materna o fórmula infantil) y las condiciones de higiene pueden influir en su desarrollo. Se ha observado que los niños nacidos por cesárea y aquellos que viven en entornos más higiénicos tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas. A partir de los dos años de edad, se cree que la microbiota intestinal es más estable y difícil de modificar de forma permanente¹⁷.

Sin embargo, se han desarrollado diferentes estrategias para modificar la microbiota, como el uso de prebióticos, probióticos, simbióticos y trasplante de microbiota fecal. Los prebióticos son sustancias no digeribles que estimulan selectivamente el crecimiento y actividad de ciertas bacterias beneficiosas en el intestino. Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped. Los simbióticos son productos que combinan prebióticos y probióticos¹⁷.

2.15 Funciones de la microbiota intestinal

En cuanto a la nutrición y el metabolismo, la microbiota desempeña un papel importante en la adquisición de nutrientes y el procesamiento de compuestos xenobióticos. Además, se ha observado una asociación entre la composición de la microbiota y el peso corporal, y se cree que puede influir en la regulación del apetito y la absorción de nutrientes²⁰.

Desempeña un papel crucial en la salud humana, especialmente en el desarrollo y función del sistema inmunológico asociado con las mucosas. Las bacterias presentes en el intestino interactúan con las células del sistema inmunológico y promueven la tolerancia inmunológica, lo cual es importante para mantener la homeostasis intestinal y prevenir enfermedades alérgicas e inflamatorias¹⁷.

Se ha observado que bacteroides fragilis puede modular la respuesta inmunitaria y promover la tolerancia inmunológica, el mecanismo para lograrlo es por medio de la producción de una molécula llamada polisacárido A (PSA), que ha demostrado tener efectos antiinflamatorios y promover la producción de células T reguladoras (Tregs) en el intestino⁷².

Faecalibacterium prausnitzii es una bacteria anaerobia, se le considera un indicador de una microbiota intestinal saludable. Su mecanismo es mediante la producción de metabolitos antiinflamatorios y promoviendo la diferenciación de células Treg, lo que contribuye a la tolerancia inmunológica⁷³.

Por otra parte, se ha asociado *Bifidobacterium infantis* con la promoción de la tolerancia inmunológica. Se ha observado que tiene la capacidad de modular la respuesta inmunitaria y promover así, la producción de citocinas antiinflamatorias⁷⁴.

Además, ejerce un efecto barrera frente a potenciales patógenos, esto asociado con la competencia que se ejerce entre los microorganismos comensales por espacio y nutrientes, dificultando así la colonización en el intestino. Además de esto, la microbiota fecal está en la capacidad de producir sustancias antimicrobianas con el objetivo de inhibir el crecimiento de patógenos y estimular, de esta manera, la respuesta inmunitaria frente a ellos⁶⁷.

Existe evidencia en desarrollo que señala que la microbiota fecal forma parte de la comunicación bidireccional existente entre el intestino y el cerebro, conocida como el eje intestino-cerebro. Se ha propuesto, además, que ciertos microorganismos intestinales pueden influir en la función cerebral y el estado de ánimo, por ello, se ha asociado la disbiosis de la microbiota con trastornos psiquiátricos como la depresión y la ansiedad⁶⁸.

Bacteroides fragilis: investigaciones han sugerido que la presencia de esta bacteria en la microbiota fecal puede tener efectos beneficiosos que se manifiestan en la función cerebral y el estado de ánimo. En estudios con ratones se logró observar que la colonización con *Bacteroides fragilis* mejoró la función cerebral y redujo los síntomas de ansiedad⁶⁹.

Bifidobacterium longum: bacteria probiótica que se ha asociado con efectos positivos manifestados en la función cerebral y el estado de ánimo⁷⁰.

Bacteria de tipo probiótico que ha sido estudiada en asociación con la función cerebral y el estado de ánimo. Algunas investigaciones refieren que la suplementar con *Lactobacillus rhamnosus* puede tener efectos positivos a posteriori en cuanto a la ansiedad y depresión, se cree que lo logra a través de la regulación de las vías de señalización del neurotransmisor GABA en el cerebro⁷¹.

2.16 Definiciones

2.16.1 ATG16L1:

Gen cuya función es codificar la proteína 16L1 relacionada con la autofagia, además, desempeña un papel crucial en la formación de autofagosomas, estructuras celulares que se encargan de la degradación de componentes celulares por medio de la autofagia. Existen variantes genéticas en el gen ATG16L1 que se han logrado asociar con un mayor riesgo de enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, como la enfermedad de Crohn. Dichos hallazgos señalan la importancia de ATG16L1 en la regulación de la autofagia y su implicación en la patogénesis de la enfermedad de Crohn⁴².

2.16.2 Bacterias Gram negativas:

- **Proteobacteria:** filo de bacterias gramnegativas las cuales abarcan una amplia variedad de géneros y especies. Clasificadas en cinco clases principales: Alpha, Beta, Gamma, Delta y Epsilon. Estas bacterias son de relevancia médica y ambiental y están involucradas en diversas funciones biológicas⁴².
- **E. coli:** bacteria gramnegativa perteneciente a la familia Enterobacteriaceae. Es una de las bacterias más estudiadas, conocida tanto por ser una parte normal de la flora intestinal humana como por ser un patógeno en calidad oportunista con el potencial de causar infecciones en diversos sistemas del cuerpo⁴³.
- **Fusobacterium:** género de bacterias gramnegativas anaerobias halladas comúnmente en cavidad oral, tracto gastrointestinal y genitourinario. Algunas especies de Fusobacterium se relacionan con infecciones oportunistas, como abscesos, periodontitis y enfermedades del tracto respiratorio⁴⁴.
- **Pasteurellaceae:** familia de bacterias gramnegativas que incluye géneros como Pasteurella, Haemophilus y Actinobacillus. Comúnmente se encuentran en animales, pero algunas especies también pueden afectar a los humanos y causar enfermedades respiratorias, sistémicas y genitourinarias⁴⁵.

2.16.3 Bacterias Gram positivas:

- **Ruminococcus:** género de bacterias anaerobias estrictas que pertenecen a la familia Ruminococcaceae. Son microorganismos que comúnmente se pueden hallar en el tracto gastrointestinal de humanos y animales, desempeñando un papel importante en la fermentación de fibra dietética y producción de ácidos grasos de cadena corta⁴⁶.
- **Bifidobacterium:** Género de bacterias anaerobias facultativas que se encuentran principalmente en el tracto gastrointestinal humano. Consideradas bacterias beneficiosas, desempeñan un papel importante en el mantenimiento del equilibrio de la microbiota intestinal y la promoción de la salud digestiva⁴⁷.

- **Faecalibacterium prausnitzii:** especie bacteriana anaerobia que pertenece a la familia Ruminococcaceae. Considerada una de las bacterias más abundantes en el intestino humano, desempeña un papel muy importante en la salud intestinal. Se ha logrado asociar con propiedades antiinflamatorias y protectoras del epitelio intestinal. Su disminución se ha logrado observar en algunas enfermedades inflamatorias intestinales, como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa⁴⁸.
- **Roseburia:** género de bacterias anaerobias estrictas encontradas en el tracto gastrointestinal de humanos y animales. Son productoras de butirato, un ácido graso de cadena corta que desempeña un papel importante en la salud del colon y la regulación del sistema inmunológico. Estudios han señalado una posible asociación entre la disminución de Roseburia y enfermedades intestinales, como la enfermedad inflamatoria intestinal⁴⁹.
- **Faecalibacterium prausnitzii:** bacteria anaerobia, se le considera un indicador de una microbiota intestinal saludable⁷³.

2.16.4 Células M (Microfold):

Tipo especializado de células epiteliales encontradas en la mucosa del tracto gastrointestinal, con mayor frecuencia en las placas de Peyer del intestino delgado. Desempeñan un papel crucial en el sistema inmunológico facilitando la captura y transporte de antígenos y microorganismos desde la luz intestinal hacia las células inmunocompetentes en las placas de Peyer y los nódulos linfáticos asociados con el intestino. A través de su capacidad de presentación antigénica, las células M contribuyen a la activación de las respuestas inmunitarias locales y sistémicas⁵⁰.

2.16.5 células Th17:

Las células Th17 son un subtipo de células T auxiliares (CD4+) que desempeñan un papel crucial en la respuesta inmunitaria adaptativa. Estas células son productoras de la citocina interleucina 17 (IL-17) y están implicadas en la defensa contra las infecciones bacterianas y fúngicas, así como en la patogénesis de enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias crónicas⁵¹.

2.16.6 Hormonas peptídicas

- **Colecistoquinina:** Hormona peptídica encontrada en el sistema gastrointestinal y en el sistema nervioso central. Se sintetiza y se libera en las células endocrinas del duodeno y yeyuno distal en respuesta a presencia de grasa y proteínas en el intestino, cuya función principal está relacionada con regulación de la digestión y saciedad. Al llegar los alimentos al duodeno, la CCK es liberada, estimulando así la contracción de la vesícula biliar para liberación de bilis, lo que facilita la digestión de las grasas. Además, la CCK inhibe el vaciamiento gástrico y estimula la secreción pancreática de enzimas digestivas⁵².
- **Secretina:** hormona peptídica que se produce en el duodeno mediante las células S y en el yeyuno distal en respuesta a presencia de ácido gástrico en el intestino, cuya función principal está relacionada con regulación del equilibrio ácido-base en tracto gastrointestinal y, de esta manera, estimular la secreción de bicarbonato y agua por las células del páncreas y del intestino delgado, se libera en respuesta a un pH ácido en el duodeno, lo que indica así la presencia de ácido gástrico proveniente del estómago. Una vez se libera, la secretina se une a los receptores en las células del páncreas y del intestino delgado, lo que estimula la secreción de bicarbonato, neutralizando así el ácido gástrico y proporcionando un ambiente alcalino para la digestión de los alimentos en el intestino delgado⁵³.

2.16.7 Criptas de Lieberkühn:

Son estructuras glandulares que se ubican en el revestimiento del intestino delgado y colon, consisten en invaginaciones tubulares que se extienden en dirección hacia las capas más profundas del tejido intestinal. Así mismo, son encargadas de la producción de células epiteliales especializadas, como las células caliciformes, las células de Paneth y las células enteroendocrinas, que desempeñan un papel importante relacionado con la función y la protección del intestino⁵⁴.

2.16.7 **Helmintos:**

Organismos multicelulares pertenecientes al filo de los gusanos, incluyen diversos parásitos con la capacidad de infectar humanos y animales, se caracterizan por poseer un cuerpo largo y, por lo general segmentado, tiene la capacidad de adaptarse para vivir dentro de un huésped y obtener nutrientes de él, pueden ser clasificados en tres grupos principales: trematodos (gusanos planos o flukes), cestodos (gusanos segmentados o tenias) y nematodos (gusanos redondos)⁵⁵.

2.16.8 **Hongos:**

- **Candida Albicans:** hongo unicelular que pertenece al género Candida, que forma parte de la microbiota normal gastrointestinal y genitourinaria. Sin embargo, bajo algunas condiciones, tiene la capacidad de causar infecciones oportunistas, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Se ha logrado asociar con infecciones como candidiasis oral, vaginitis y candidemia⁵⁶.
- **Candida Tropicalis:** pertenece al género Candida. Al igual que albicans, puede formar parte de la microbiota normal, pero también tiene la capacidad de causar infecciones oportunistas en personas inmunocomprometidos. Se ha logrado asociar con infecciones en diversos sitios: tracto gastrointestinal, las vías respiratorias y las vías urinarias⁵⁷.
- **Saccharomyces cerevisiae:** hongo que se utiliza ampliamente en la industria alimentaria y en la fermentación de algunas bebidas alcohólicas. Además de su uso en la producción de alimentos, se ha estudiado por su potencial beneficio en la salud intestinal y su capacidad para modular la microbiota⁵⁸.

2.16.9 **Interleucinas**

IL-10: citocina antiinflamatoria que se produce por diversas células del sistema inmunitario, como los linfocitos T reguladores y las células dendríticas. Tiene un rol importante en cuanto a la regulación de la respuesta inmunitaria, funciona suprimiendo la producción de citocinas proinflamatorias y promoviendo un ambiente antiinflamatorio⁵⁹.

IL-12B: forma parte de la interleucina 12, es clave en la respuesta inmunitaria. La producen principalmente las células presentadoras de antígeno, tiene función de estimular la producción de interferón gamma por los linfocitos T y las células asesinas naturales, promoviendo de esta manera una respuesta inmunitaria proinflamatoria⁶⁰.

IL-17: familia de citocinas proinflamatorias que principalmente son producidas por células T helper tipo 17 (Th17). Desempeñan un papel de relevancia en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, contribuyendo así a la inflamación en diversas enfermedades, como la artritis reumatoide y la psoriasis⁶¹.

IL-23: citocina estrechamente relacionada con la interleucina 12. Producida principalmente por las células presentadoras de antígeno que juegan un papel importante en la diferenciación y función de las células T helper tipo 17 (Th17), promoviendo la respuesta inmunitaria proinflamatoria⁶².

2.16.11 interferón gamma (INF- γ):

Citocina que se produce principalmente por medio de los linfocitos T activados y las células asesinas naturales. Se le conoce por su rol fundamental en la respuesta inmunitaria, específicamente, colabora en la defensa contra infecciones intracelulares y regulación de la inflamación⁶³.

2.16.12 linfocitos CD4+:

Subpoblación de linfocitos T como característica principal, expresan el marcador de superficie CD4 y son clave en la respuesta inmune adaptativa desempeñando un papel central en la coordinación de la respuesta inmunitaria. Están involucrados en la activación y regulando otras células del sistema inmune, como los linfocitos B y los linfocitos citotóxicos CD8+⁶⁴.

2.16.17 linfocitos T- $\gamma\delta$:

Subpoblación de linfocitos T que poseen un receptor de antígenos específicos de células T $\gamma\delta$. En contraste con los linfocitos T convencionales (linfocitos T- $\alpha\beta$), los linfocitos T- $\gamma\delta$ tienen una mayor diversidad de reconocimiento antigénico y desempeñan funciones inmunorreguladoras y citotóxicas en la respuesta inmunitaria⁶⁵.

Metabolismo de los ácidos biliares

Los ácidos biliares desempeñan un papel importante en la estimulación o inhibición de la germinación de las esporas de *C. difficile* y se están investigando como agentes terapéuticos potenciales para tratar la IrCD, tanto en combinación con el TMF como de manera independiente. Los ácidos biliares primarios, como el ácido taurocólico y cólico, son germinantes de *C. difficile*, mientras que los ácidos biliares secundarios, como el ácido litocólico y ursodesoxicólico, son capaces de inhibir la germinación de esporas en algunas cepas. Los ácidos biliares secundarios son producidos por ciertas bacterias intestinales, principalmente miembros del filo *Firmicutes* y del género *C. difficile*, que tienen la capacidad de realizar la 7 α -deshidroxilación de los ácidos biliares. Se ha demostrado que la especie *C. scindens* resuelve la infección por *C. difficile* en modelos murinos, pero es posible que otras especies también tengan la misma función⁵.

La exposición a antibióticos en modelos de ratones ha demostrado aumentar la proporción de ácidos biliares primarios a secundarios, lo que crea un entorno propicio para la germinación de *C. difficile*. De manera similar, los pacientes que reciben TMF para la IrEC presentan deficiencia de ácidos biliares secundarios en las heces, que se restablecen después del TMF, ya sea mediante colonoscopia o encapsulación. Además, la presencia de especies bacterianas en el ensamblaje pre-TMF que están asociadas con la biosíntesis de ácidos biliares secundarios se ha planteado como un posible factor que explica el éxito parcial del TMF autólogo. Por lo tanto, la restauración del metabolismo secundario de los ácidos biliares es un mecanismo importante por el cual el TMF puede ayudar a resolver la IrCD. Además, el desarrollo de derivados sintéticos de ácidos biliares secundarios también puede mejorar aún más el procedimiento de TMF. Aunque existen limitaciones para el uso de los ácidos biliares actuales, debido a consideraciones físicas y circulación hepática, se ha demostrado que el ácido ursodesoxicólico inhibe la infección por *C. difficile* en un paciente con reservoritis ileal^{5,6}.

En conclusión, los ácidos biliares desempeñan un papel crucial en la interacción entre *C. difficile* y la microbiota intestinal. Su manipulación mediante el uso de TMF o la administración de ácidos biliares secundarios puede ser una estrategia terapéutica prometedora para tratar la IrCD. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para comprender completamente estos mecanismos y desarrollar enfoques terapéuticos efectivos⁵.

6

Probióticos

Una vez que se lleva a cabo un tratamiento con antimicrobianos y resulta satisfactorio, se puede aplicar como terapia complementaria la utilización de probióticos. Los probióticos son microorganismos beneficiosos que se ingieren para restablecer el equilibrio de la microbiota intestinal. Este tratamiento es ampliamente utilizado y consiste en la administración de microorganismos en dosis adecuadas. Por lo general, los probióticos son una mezcla de bacterias productoras de ácido láctico, como lactobacilos o bifidobacterias e, incluso, levaduras como *Saccharomyces*¹⁸.

El propósito principal de los probióticos es generar una barrera protectora en la superficie del intestino, evitando la colonización por microorganismos potencialmente patógenos y estimulando la respuesta inmune. Estos microorganismos beneficiosos pueden ayudar a restablecer el equilibrio de la microbiota y promover la salud intestinal. Sin embargo, es importante asegurarse de administrar los probióticos en las dosis adecuadas y bajo la supervisión de un profesional de la salud. Cada caso puede requerir una combinación específica de microorganismos y dosis para obtener los mejores resultados¹⁸.

Prebióticos

Los prebióticos actúan como sustratos para las bacterias beneficiosas en el intestino, promoviendo su crecimiento y actividad. Al ser no digeribles, llegan intactos al colon,

donde son fermentados por las bacterias, produciendo ácidos grasos de cadena corta, como el ácido acetato, propionato y butirato, que tienen efectos beneficiosos en el intestino y en la salud en general. Estos ácidos grasos ayudan a mantener un pH adecuado en el intestino, promueven la integridad de la barrera intestinal, tienen propiedades antiinflamatorias y regulan la función inmunológica¹⁸.

El consumo de prebióticos se ha asociado con diversos beneficios para la salud, incluyendo la mejora de la composición de la microbiota, el fortalecimiento del sistema inmunológico, la mejora de la función intestinal, la reducción del riesgo de enfermedades gastrointestinales, la regulación del metabolismo y la promoción de la saciedad y el control del peso¹⁸.

Además de los probióticos y los prebióticos, otras estrategias terapéuticas en investigación incluyen los simbióticos (combinación de probióticos y prebióticos), los trasplantes fecales (transferencia de microbiota fecal de un donante sano al receptor) y la modificación de la dieta, que busca promover el crecimiento de bacterias beneficiosas a través de la alimentación adecuada¹⁸.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

3.1 Tipo de investigación (tipo, alcance y enfoque)

Según Hernández ³²:

“Los estudios descriptivos, por lo general, son la base de las investigaciones correlacionales, las cuales a su vez proporcionan información para llevar a cabo estudios explicativos, que ahondan en el entendimiento de su tema y que están muy estructurados. “

Hernández³² define los estudios descriptivos como aquellos que recaban información en busca de enumerar las características sometidas a análisis. Tratando de responder a las cuestiones formuladas por el investigador a través de distintos conceptos que una vez desarrollados terminan explicando las propiedades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis. En un estudio descriptivo, el investigador debe escoger una serie de variables, que responderán a ciertas cuestiones, a continuación, se reunirán los datos necesarios para describir el objeto de la investigación desde los ángulos que sean necesarios hasta su comprensión.

Por otra parte, el enfoque cualitativo se centra en temas significativos de investigación. Los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos. Habitualmente el desarrollo de estas actividades ayuda a evidenciar cuáles son las preguntas de investigación más importantes; y después, para perfeccionarlas y responderlas. De ahí que la investigación se encuentre en dinámica, entre los hechos y su interpretación³².

En la mayoría de los estudios cualitativos las hipótesis se generan durante el proceso y se van desarrollando conforme se reúnen más datos. Por lo tanto, las hipótesis son un resultado del estudio. El enfoque se basa en métodos de recolección de datos no estandarizados ni predeterminados completamente. Esta recolección pretende observar y confrontar diferentes perspectivas y puntos de vista. De esta forma el investigador realiza cuestiones generales, abiertas, recabando datos, los cuales describe y analiza³².

Por estas razones, el presente documento, pretende ser un estudio que utilizará un método deductivo. El tipo de estudio será descriptivo exploratorio con un enfoque cualitativo. Como instrumento de recolección de los datos se realizará una revisión bibliográfica de artículos que buscará toda la información necesaria para analizar y dar a conocer desde distintos puntos de vista los posibles beneficios del trasplante de microbiota fecal en pacientes con disbiosis intestinal, explorando distintas formas de abordar las patologías asociadas con los desequilibrios de la Gut microbiota, para la generación de recomendaciones que permitan entrever la posibilidad de su eventual implementación en el tratamiento de personas con procesos inflamatorios o infecciosos del colon en el contexto médico costarricense.

3.2 Fuentes de información.

Para la investigación de este proyecto se utilizaron estudios y artículos científicos obtenidos de motores de búsqueda académicos como PubMed, Google Académico, Binass y Elsevier.

Esta revisión bibliográfica está basada en 30 estudios internacionales. Artículos científicos publicados en diferentes revistas científicas y de especialidades médicas. Los años fueron desde el 2016 hasta el 2022.

Se encontraron 4 artículos de revisión como información nacional, uno de ellos fue publicado por la Revista Colegio Médica UCR de Costa Rica, otro en el Acta Médica de la UACA, otro de los artículos fue publicado en la Revista Médica Sinergia y, por último, uno fue publicado en la Revista Medicina Legal de Costa Rica. Estos cuatro artículos fueron publicados entre los años 2013 y 2022.

Por tanto, las referencias y fuentes de información encontradas fundamentan y respaldan este trabajo investigativo, sobre beneficios del trasplante de microbiota fecal en pacientes con disbiosis intestinal, explorando distintas formas de abordar las patologías asociadas con los desequilibrios de la Gut microbiota, para la generación de recomendaciones que permitan entrever la posibilidad de su eventual implementación en el tratamiento de personas con procesos inflamatorios o infecciosos del colon en el contexto médico costarricense.

3.3 Criterios de búsqueda

Tabla 1. Criterios de búsqueda utilizados

Describir características fisiológicas generales de los principales procesos inflamatorios e infecciosos del colon y los tratamientos medicamentosos convencionales que se utilizan en la actualidad.	Trasplante de microbiota fecal	Google Académico Pub Med Elsevier	2017-2022	Español e Inglés
Identificar los posibles beneficios del trasplante de microbiota fecal en pacientes con disbiosis intestinal relacionado con procesos inflamatorios e infecciosos del colon.	Disbiosis intestinal	Google Académico Pub Med Elsevier.	2017-2022	Español e Inglés
	Beneficios del trasplante de microbiota fecal	Google Académico Pub Med Elsevier	2017-2022	
	Microbiota fecal	Google Académico Pub Med Elsevier	2017-2022	

Fuente: Elaboración propia

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 2 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Artículos que hablen sobre la fisiología de la microbiota intestinal.	Artículos que hablen de microbiota ajena a la fecal.
Artículos que mencionen enfermedades infecto contagiosas del intestino. Específicamente infección por <i>Clostridium difficile</i> y Enfermedad inflamatoria intestinal.	Artículos que mencionen enfermedades del colon que no pueden ser tratadas por medio de un trasplante de microbiota fecal .
Artículos que hablen sobre Disbiosis intestinal.	Artículos con antigüedad inferior a 2016.
Artículos que hablen sobre los beneficios del trasplante de microbiota fecal en el contexto de un paciente con disbiosis intestinal asociado con algún proceso inflamatorio o infeccioso del colon.	Artículos que aborden el tratamiento de las enfermedades infecciosas e inflamatorias del colon basados en antiguas terapias dejando de lado el trasplante de microbiota fecal.

Fuente: Elaboración propia

3.5 Análisis de la información

Para el presente trabajo de investigación de revisión bibliográfica, se optó por utilizar motores de búsqueda como PubMed, Google Académico, Elsevier, SciELO.

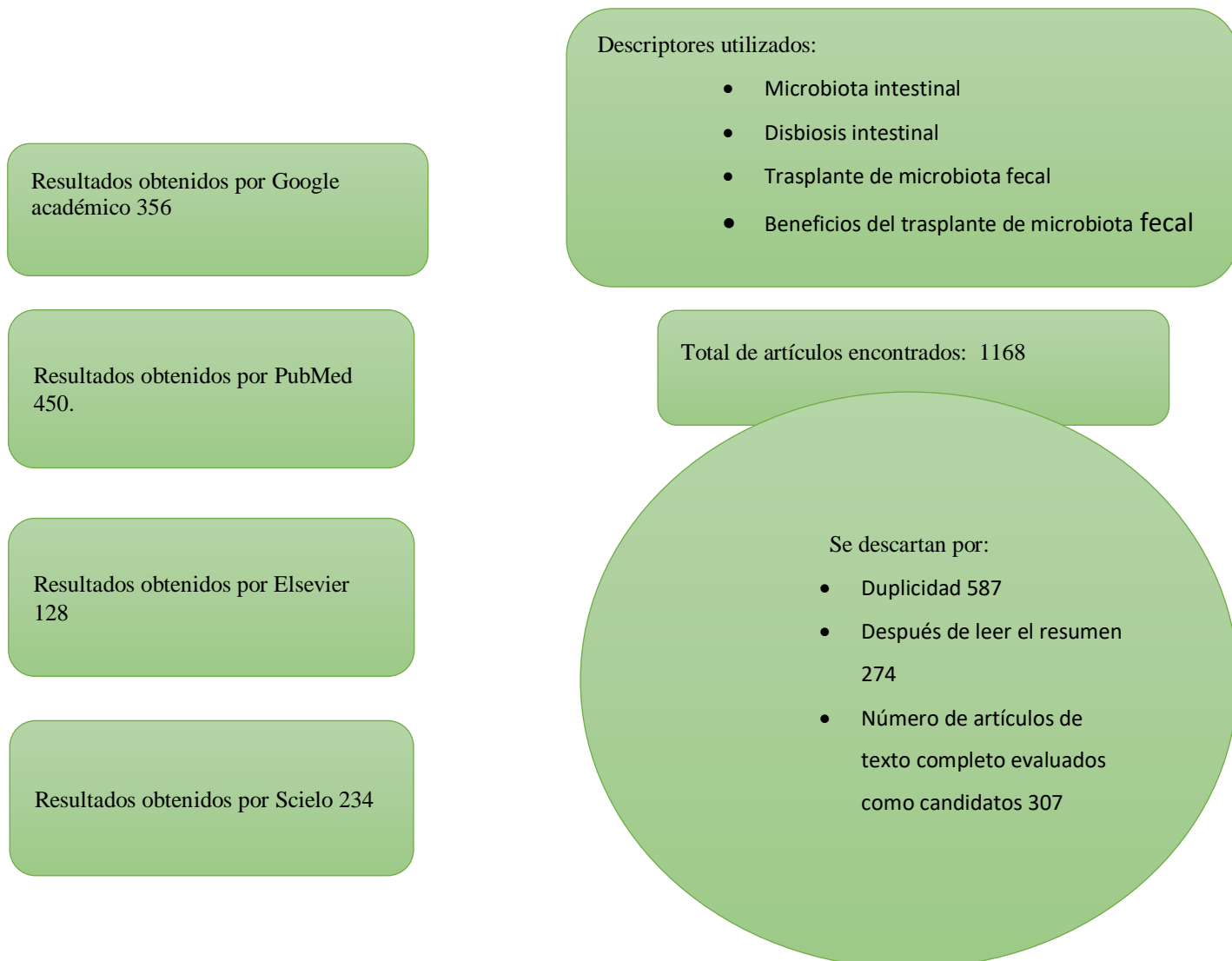
La búsqueda incluyó los siguientes descriptores: microbiota intestinal, disbiosis intestinal, trasplante de microbiota fecal y beneficios del trasplante de microbiota fecal.

Se obtuvieron un total de 1.168 artículos relacionados comprendidos en el periodo 2016 al 2022. De estos, 450 fueron encontrados a través de Pubmed, 356 fueron obtenidos por Google académico, 128 a través de Elsevier y 234 por Scielo.

El proceso de selección de información siguió los pasos siguientes de eliminación. Se descartaron por duplicidad 587 artículos, después de leer el resumen 274, número de artículos de texto completos evaluados como candidatos 307.

Se tomaron en cuenta 30 artículos publicados por distintas revistas médicas y secciones de libros. Estos estudios fundamentan y respaldan el presente trabajo de investigación.

Proceso selección de información.



Número total de artículos candidatos seleccionados: 30

Ilustración 1 Algoritmo de selección de información

Fuente: Elaboración propia

3.6 Clasificación de la información según niveles de evidencia

Tabla 3 Clasificación de la información según niveles de evidencia

Nivel de Evidencia	Tipo de Estudio	Cantidad Según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
1	Metaanálisis	2	2	7
2	Cohorte Prospectivo	1	4	3
4	Reporte de Casos control	2	8	6
1	Ensayo clínico aleatorizado	1	1	3
4	Estudio Transversal	1	4	3
2	Estudio Prospectivo Observacional	2	4	6
5	Revisión Bibliográfica	22	110	66
Total		30	129	100

Fuente: Elaboración propia

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1. Características fisiológicas generales de los procesos inflamatorios intestinales.

El proceso inflamatorio intestinal es un hecho complejo que involucra una sucesión de eventos que se entrelazan, entre ellos cabe destacar la existencia de factores genéticos, ambientales e inmunitarios²³.

Para comprender la fisiología del proceso inflamatorio e infeccioso, primero debemos comprender un poco de la histología del tejido epitelial intestinal. El epitelio intestinal constituye una estructura conformada histológicamente por varios tipos de células, cada cual con funciones específicas. Estas células colaboran entre sí para preservar la integridad de la barrera intestinal, permitir la absorción de nutrientes y metabolitos al torrente sanguíneo e intervienen en la respuesta inmunológica en el intestino defendiéndose de la actividad de bacterias patógenas y de otras toxinas²⁶.

El tejido epitelial está formado principalmente por enterocitos, que son un tipo de células que tienen en su superficie unas microvellosidades, estas extensiones permiten al enterocito aumentar su superficie de absorción de nutrientes y metabolitos de forma considerable. Estas células están unidas entre sí por complejos de unión, como las uniones estrechas, las uniones adherentes y los desmosomas, que permiten uniones estancas. Sin embargo, permiten la comunicación entre ellas. Pero a la vez, crean una separación en forma de muro que impide de manera física el paso de cualquier sustancia tóxica o patógena constituyendo así la principal barrera inmunológica con el medio ambiente²⁶.

Existen distribuidas por la superficie otra clase de células denominadas las células de Paneth. Estas producen péptidos antimicrobianos, como las defensinas y la lisozima, cuya función es mantener bajo control la flora intestinal y evitan la invasión de patógenos al torrente sanguíneo²⁶.

Las células M se ubican en el epitelio, formando parte del tejido linfoide asociado con el intestino, como las placas de Peyer y los folículos linfoides aislados. Estas células tienen la capacidad de captar antígenos de la luz intestinal y transferirlos a los linfocitos T en los folículos subyacentes de la mucosa presentes en el espacio subepitelial o en la lámina propia²⁶.

Las células caliciformes son las responsables de la producción de moco en el epitelio intestinal. El moco contiene mucinas, que se adhieren a las microvellosidades

formando una capa protectora en el epitelio y que mejora su función defensiva. La capa mucosa que recubre el epitelio intestinal está formada por distintas capas con funciones específicas. Se puede distinguir una capa externa, que se renueva continuamente. Esta capa desempeña la función de lubricante y facilita por barrido eliminar microorganismos patógenos adheridos al moco. Además, adherida firmemente a la superficie epitelial se encuentra la capa interna, es insoluble en agua, actúa como una barrera selectiva que permite el paso de ciertos metabolitos y nutrientes²⁶.

Cabe resaltar, la importancia de la relación entre la mucosa intestinal y la microbiota intestinal. El moco sirve como alimento para ciertas especies microbianas, pero también tiene la función de eliminar potenciales especies patógenas, como el rotavirus²⁶. Esta capa mucosa se desarrolla por un núcleo proteico rodeado por cadenas de carbohidratos O-glicosilados. Las mucinas O-glicosiladas sirven como nutriente para las *bifidobacterias* y estas, a modo de retribución, secretan ácidos grasos de cadena corta que regulan la actividad de las células inmunológicas en el intestino, como los linfocitos y las células epiteliales, y fomentan la producción de citocinas antiinflamatorias. Además, actúan sobre la permeabilidad intestinal, sirviendo como control contra la barrera epitelial, impidiendo que toxinas o bacterias patógenas la atraviesen²⁵.

Wendy Arce Hernandez¹⁸, en su revisión bibliográfica, señaló que la disbiosis intestinal es un desequilibrio en la microbiota intestinal que puede estar relacionado con diversos trastornos y enfermedades. Factores como la dieta, el uso de medicamentos y el estrés pueden contribuir a la pérdida de la armonía. Así como la dieta, otros factores pueden contribuir a la disbiosis intestinal, como el uso de medicamentos, especialmente los antibióticos. Los antibióticos pueden alterar la composición de la microbiota al eliminar selectivamente ciertas especies bacterianas, lo que puede permitir el crecimiento excesivo de microorganismos potencialmente perjudiciales. También se ha observado que el estrés crónico puede tener un impacto en la microbiota intestinal, afectando su diversidad y composición. El tratamiento de la disbiosis intestinal se basa en restaurar el equilibrio de la microbiota, lo que se puede lograr, a través de cambios en la dieta, incluyendo alimentos ricos en fibra prebiótica que favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas. Además, se pueden utilizar probióticos, que son microorganismos vivos beneficiosos que se administran para restaurar la microbiota. En casos más severos, el trasplante de microbiota fecal puede ser considerado como una opción terapéutica. En

este artículo de revisión costarricense se rescatan algunas maneras en las que un desequilibrio de la microbiota me lleva a disbiosis intestinal, al final del mismo la autora concluye que el trasplante de microbiota fecal tiene un aporte beneficioso en el manejo de algunos cuadros de disbiosis.

La enfermedad inflamatoria intestinal se caracteriza por la inflamación crónica del tejido con periodos de actividad aguda y periodos de remisión. Se trata de un conjunto de enfermedades que incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa²⁶.

Las enfermedades inflamatorias intestinales aún no se comprenden completamente, pero se cree que son el resultado de una interacción compleja entre factores genéticos, ambientales e inmunológicos. La microbiota intestinal está estrechamente relacionada con los procesos inflamatorios, se ha observado que existe una disbiosis en los pacientes con EII²⁶.

Tabla 2. Especies presentes en la microbiota intestinal humana, sus mecanismos fisiológicos y su relación con los estados patológicos.

Bacterias	Cambios fisiológicos asociados	Estados patológicos asociados	Referencias
<i>Bifidobacterium</i> spp.	Producción de SCFA; mejora de barrera intestinal mucosa; concentraciones intestinales más bajas de LPS	Abundancia reducida en obesidad	63; 78
<i>Lactobacillus</i> spp.	Producción de SCFA; actividad antiinflamatoria y anticancerosa	Atenúa EII	9; 92
<i>Bacteroides</i> spp.	Activación de células T CD4+	Abundancia incrementada en EII	54; 64; 66; 97
<i>Alistipes</i> spp.	-	Presente en tejido de apendicitis aguda y abscesos rectales y cerebrales	68
<i>Bifidopha</i> spp.	Promueve la inmunidad proinflamatoria Th1	<i>B. wadsworthia</i> observada en colitis, apendicitis perforada y gangrenosa, abscesos de hígado, colecistitis, GF, empiema, osteomielitis y HS	2; 39
<i>Clostridium</i> spp.	Promueve generación de células Th17	Muchas especies son patógenas causando tétanos, botulismo, gangrena gaseosa, colitis pseudomembranosa	2; 31
<i>Roseburia</i> spp.	Producción de SCFA	Abundancia reducida en EII	24
<i>Eubacterium</i> spp.	Producción de SCFA; formación de ácidos fenólicos beneficiosos	Abundancia reducida en EII	1; 77
<i>Enterococcus</i> spp.	-	Muchas especies son patógenas causando ITU, endocarditis, bacteriemia	26
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Producción de SCFA; efectos antiinflamatorios	Abundancia reducida en EII y obesidad	59; 95
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Efectos antiinflamatorios	Abundancia reducida en EII, obesidad y artritis psoriásica	4; 76; 91
<i>Escherichia coli</i>	Activación de receptores tipo toll	Abundancia incrementada en EII, gastroenteritis, ITU y meningitis	14; 67; 88
<i>Helicobacter pylori</i>	-	Gastritis, úlceras, cáncer tipo MALT	8; 48
<i>Streptococcus</i>	-	Algunas especies son patógenas causando	44

Ilustración 2 especies presentes en la microbiota intestinal, mecanismo fisiológico y su relación con las distintas patologías. Figura extraída de la referencia²⁴.

La disbiosis se correlaciona con cambios en la composición y diversidad de la microbiota intestinal. Existe una reducción de la biodiversidad y cambios en la proporción de ciertas especies bacterianas. Estas alteraciones representan tanto una causa, como una consecuencia de la inflamación intestinal. Las enfermedades inflamatorias intestinales pueden ser la consecuencia de una interacción entre factores genéticos del huésped y factores ambientales, como la dieta y el uso de antibióticos. Además, la normalización de la utilización de antibióticos puede modificar la microbiota habitual del individuo sano y favorecer el crecimiento de microorganismos patógenos. La disbiosis en las enfermedades inflamatorias intestinales contribuye en el proceso de la inflamación intestinal a través de varios mecanismos. Por un lado, existen especies bacterianas que pueden producir una respuesta inmune proinflamatoria, promoviendo la activación de células del sistema inmunitario y la liberación de mediadores inflamatorios. Por otro lado, la propia inflamación puede comprometer la integridad de la barrera intestinal, permitiendo el paso de bacterias y sus productos metabólicos al tejido subyacente. Por lo anterior, se puede hablar de un fenómeno bidireccional que se retroalimenta uno a otro, agravando y promoviendo esta inflamación^{25,26}.

En la microbiota intestinal del paciente sano existe un predominio bacteriano claro de los géneros *firmicutes* y *bacteroidetes*, que configuran hasta el 90% de la microbiota intestinal. Igualmente, coexisten junto a otras especies bacterianas importantes, como *Faecalibacterium*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, cuyo cometido es realizar funciones fisiológicas importantes y están relacionadas con la protección contra la inflamación y la defensa inmunitaria^{25,26}.

Tabla 4

Tabla 4. Relación de bacterias por género.

Género	Bacterias
Firmicutes	Faecalibacterium prausnitzii, Roseburia intestinalis,

	<i>Clostridium difficile</i>
Bacteroidetes	Bifidobacteriaceae (por ejemplo, <i>Bifidobacterium breve</i>), <i>Prevotella copri</i>
Proteobacteria	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp.
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Propionibacterium acnes</i>
Fusobacteria	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
Verrucobacteria	<i>Dermabacter</i> spp., <i>Rubrobacter</i> spp.

Tabla de elaboración propia

Una disminución en la diversidad del microbioma huésped se ha relacionado con el desarrollo de la EII. Lo más común es que haya una disminución en la población de *Firmicutes* y un aumento de *proteobacteria* y *bacteroidetes*, lo que puede conducir a una disminución en la producción de ácidos grasos de cadena corta y puede afectar la función de las células epiteliales y las células T reguladoras. Otros cambios identificados en el microbioma huésped incluyen un aumento en bacterias mucolíticas que conducen a una ruptura de la barrera mucosa, así como, a un aumento de bacterias adheridas al epitelio intestinal, como las *Proteobacteria* que, a su vez, afecta la permeabilidad del intestino y fomentando el proceso inflamatorio^{7,25}.

Los factores del medio ambiente marcan la etiopatogenia de la EII y, por tanto, su fisiopatología. Estos factores son variados, pero se podrían delimitar en el tipo de dieta,

como la dieta occidental tan industrializada, con tantos productos preparados con colorantes y conservantes, que pueden afectar al desarrollo de ciertas especies de la microbiota autóctona y, por tanto, desarrollar una disbiosis que evolucionara a la larga una patología inflamatoria intestinal²⁶.

También influye la carga genética del individuo en la respuesta a la fisiología del proceso inflamatorio de las EII. Se reconocen varios genes que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar ciertas enfermedades. Entre ellos, se encuentra el gen NOD2/CARD15, que codifica un receptor de reconocimiento de patrones intracelulares involucrado en el control de la microbiota intestinal. El sistema inmune mantiene el número de bacterias estable, controlando su número, para evitar una disbiosis²⁶.

En pacientes con EII, se contempla una elevación de ciertas bacterias entre ellas: *Proteobacteria*, *E. coli*, *Fusobacterium*, *Ruminococcus*, *Pasteurellaceae*, *Veionellaceae*, *Candida Albicans*, *Candida Tropicalis* y *Caudovirales*. Estos microorganismos promueven el estrés oxidativo y la secreción de toxinas, lo cual puede causar daño en el epitelio intestinal²⁶.

La enfermedad de Crohn es una patología inflamatoria crónica que es más común en pacientes menores de 40 años y es el tipo de EII más frecuente en la infancia. La clínica del paciente con EC se determina por períodos, en los que se manifiestan síntomas, alternándose con periodos de inactividad o de reducción de actividad. Los síntomas pueden variar notablemente de un paciente a otro, estos pueden incluir cólicos abdominales, diarrea, dolor en la fosa ilíaca derecha, dolor periumbilical, astenia, fiebre y pérdida de peso²⁶.

En un estudio de cohorte, se reconocieron y describieron ocho taxones bacterianos, principalmente *Collinsella*, que se asocian de manera confusa con la enfermedad de Crohn⁷. Los pacientes con enfermedad de Crohn tienen una microbiota más disbiótica en comparación con los pacientes con colitis ulcerosa^{5,6}.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es un trastorno inflamatorio crónico que, a diferencia de la EC que aqueja solamente la mucosa del colon de una forma continua, evoluciona a través de

crisis y períodos de remisión. Las crisis se caracterizan por aparición de rectorragia, aumento de la frecuencia y disminución de la consistencia de las deposiciones²⁷. Por lo que esta patología suele encontrarse en la zona más distal del colon, extendiéndose del recto hacia zonas más proximales. La clínica de la CU incluye, a diferencia de la EC, la diarrea con sangre y mucosidad. Las deposiciones son bastante más habituales y de volumen significativamente menor, ya que afecta principalmente las inmediaciones de la zona rectal. Otras manifestaciones usuales son la existencia de flatulencias, tenesmo y urgencia fecal. Algunos pacientes pueden padecer estreñimiento durante las agudizaciones de la enfermedad. El dolor abdominal en la CU es una manifestación rara, pero podría estar presente, sobre todo tratándose de colitis ulcerosa extensa. El dolor suele localizarse en la región periumbilical y la fosa ilíaca izquierda²⁶. También puede manifestar un mal estado general, urgencia e incontinencia fecal, dolor abdominal, reducción de peso en los casos más severos y manifestaciones extraintestinales: articulares, oftalmológicas, dermatológicas, hepatobiliar y vasculares, entre otras²⁷.

Actualmente, se correlaciona que distintos trastornos, tanto intestinales como extraintestinales, están directamente enlazados con alteraciones de la microbiota intestinal. Las alteraciones en la composición están estrechamente unidas a la alteración de las funciones que este desempeña. Estas variaciones afectan negativamente la salud y contribuyen al desarrollo y evolución de distintas patologías^{1,4,5}.

La diversidad de la microbiota intestinal, desde el punto de vista de la riqueza de especies y su equilibrio, se ve alterada en pacientes con EII. En la actualidad, la identificación de taxones específicos asociados con la EII sigue siendo objeto de estudio debido a la dificultad del cultivo de ciertas especies estrictamente anaeróbicas. Una investigación reciente, realizada en una gran cohorte con datos procedentes de varios países concluyó que los pacientes con EC tenían una disbiosis mucho más pronunciada en relación con los pacientes con CU y si, además se suma que la falta de biomarcadores específicos asociados con la fisiopatología de la EII, dificulta aún más la falta de reconocimiento de la microbiota intestinal^{5,6}.

La disminución de *Faecalibacterium prausnitzii* está asociada a un efecto antiinflamatorio, mientras que si existe un aumento de la subespecie *Desulfovibrio* y de *Fusobacterium varium*, pueden generar colitis ulcerativa⁷.

Así mismo, estas bacterias anaerobias, como la *Desulfovibrio desulfuricans*, pueden proliferar en pacientes tratados con terapia antibiótica de amplio espectro y contribuir a la inflamación intestinal mediante la producción de altos niveles de H₂S, que es citotóxico para las células epiteliales¹³.

Infección por *C. difficile* (ICD)

“El *Clostridium difficile* es una bacteria anaeróbica, gram positiva, formadora de esporas, capaz de colonizar el intestino grueso y producir un amplio espectro de manifestaciones clínicas desde portadores asintomáticos hasta una colitis fulminante. Hasta el año de 1978 se describe por primera vez a la bacteria como la causante principal de colitis asociada con antibióticos¹⁹.” *Clostridium difficile* es una bacteria anaerobia estricta y pertenece al grupo de las bacterias gram positivas, que tiene la capacidad de secretar esporas tóxicas muy resistentes en condiciones adversas y son las que producen la reacción inflamatoria en las infecciones. El *C. difficile* es una infección principalmente nosocomial que se ve exacerbada en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico de amplio espectro, aunque cada vez hay más casos de ICD adquirida en la comunidad. Esta patología, tiene una alta tasa de recurrencia entre 20% y 30% después de la primera infección y entre 50% y 60% después de la tercera infección, y una elevada mortalidad aproximadamente 29,000 muertes anuales en los Estados Unidos^{1,8,13,15,16,25,26}.

Los síntomas de las infecciones por *C. difficile* pueden manifestarse como diarrea leve a grave, fiebre, dolor o sensibilidad del estómago, pérdida de apetito, náusea, pudiendo evolucionar a complicaciones con una gran morbimortalidad, como puede ser la colitis pseudomembranosa o el megacolon tóxico^{1,8,13,15,16,26}.

La infección recurrente por *C. difficile* se considera recurrente si vuelve a ocurrir dentro de las 8 semanas posteriores al inicio de un episodio anterior. La ICD recurrente se definió como otro episodio de ICD dentro de los 56 días posteriores a la resolución de los síntomas con recurrencia de los síntomas y una prueba de reacción en cadena de la

polimerasa en heces positivas. La gravedad clínica varía de diarrea leve a severa hasta megacolon tóxico y perforación intestinal. La patogenia de la ICD depende no solo de la producción de toxinas sino también del microambiente intestinal. De hecho, varios estudios han demostrado cómo diferentes metabolitos y varios grupos de microorganismos pueden contribuir al estado inflamatorio descrito en la ICD¹³.

La microbiota intestinal sana normalmente ofrece una protección frente a estos agentes, pero el uso continuado de antibióticos, incluidos el metronidazol y la vancomicina, que se usan para tratar la ICD, son las principales razones de su recurrencia, debido al barrido indiscriminado de microbiota, así como la resistencia por exposición que puede adquirir el patógeno²⁹.

Según Chacón *et al*, *Clostridium difficile* es la causa más común de diarrea infecciosa en un contexto nosocomial. Si además se agrega la resistencia antibiótica se puede comprender la dimensión del problema y el alcance que esta patología tiene en los hospitales, de ahí la necesidad de encontrar una nueva terapia económica, eficaz y viable. La disbiosis que se genera por el uso de antibióticos puede persistir hasta por 3 meses, por lo que en ese tiempo existe el riesgo de adquirir la infección. La edad avanzada es otro de los factores predisponentes, pues son pacientes con una alta comorbilidad, por lo general se ven sometidos a un excesivo uso de antibióticos y cuentan con un mayor tiempo de hospitalización, así como los agentes quimioterapéuticos, pues producen un efecto similar a los antibióticos en la microbiota intestinal. *C. Difficile*, no es una bacteria enteroinvasiva, su mecanismo de acción es por medio de la producción de dos exotoxinas, la toxina A y B, capaces de inactivar las proteínas que forman parte del citoesqueleto, produciendo así la muerte de los colonocitos, pérdida de la barrera intestinal y colitis. La enfermedad severa se caracteriza por dolor abdominal difuso, distensión abdominal, fiebre mayor a 38,5°C, hipovolemia. En el hemograma se deben buscar datos de hipoalbuminemia, acidosis láctica, leucocitosis mayor a 15.000 y una creatinina mayor a 1,5 mg/dl se considera enfermedad severa. La colitis fulminante se destaca por comprometer uno o varios de los siguientes criterios: una hipotensión que conlleva a falla multiorgánica, un íleo caracterizado por distensión abdominal severa, leucocitosis marcada y pocas deposiciones diarreicas. En una radiografía, la presencia de un megacolon caracterizado por un diámetro del colon mayor a 7 cm¹⁹.

Chacón *et al*, en su publicación para la revista Costarricense Médica Sinergia, sugiere el siguiente manejo para la infección por *C. Difficile*. Para el manejo de un episodio inicial no severo lo que se recomienda es vancomicina oral 125 mg QID por 10 días o fidaxomicina 200 mg vía oral, dos veces al día, por 10 días. El metronidazol es una alternativa como primera línea, pero actualmente se sabe que el uso de este antibiótico aumenta la posibilidad de recurrencia, sobre todo en personas mayores de 65 años. En el caso de la enfermedad complicada o colitis fulminante se recomienda vancomicina oral con una dosis que puede variar desde 125 mg a 500 mg 4 veces al día en conjunto con metronidazol intravenoso, 500 mg cada 8 horas. El manejo para una primera recurrencia es el mismo que el episodio inicial. No obstante, se recomienda vancomicina o fidaxomicina en caso de haber utilizado metronidazol en el primer episodio. En el caso de una segunda recurrencia se recomienda utilizar vancomicina oral en un régimen en pulsos con una reducción paulatina de la dosis a lo largo de varias semanas, otra opción es agregar rifaximina después del régimen de vancomicina. A partir de una tercera recurrencia o cuando el paciente falla en al menos un ciclo con reducción paulatina de vancomicina, se recomienda el uso del trasplante de microbiota fecal¹⁹.

Para el tratamiento del ICD están el metronidazol, la vancomicina y la fidaxomicina^{1, 13}. Sin embargo, estos antibióticos no distinguen bacterias patógenas de las bacterias benignas o comensales, generando un desequilibrio en la microbiota intestinal, lo que puede provocar un mayor riesgo de recurrencias de ICD. El trasplante de microbiota fecal se plantea como un procedimiento para infecciones de *C. difficile* y para infecciones con al menos 3 recurrencias¹.

El manejo de la infección por *C. difficile* involucra la suspensión de la antibioticoterapia, el uso de agentes farmacológicos específicos y, en casos severos, la consideración de intervenciones quirúrgicas. Así mismo, se están explorando nuevas terapias no farmacológicas como el TMF y el uso de bacteriófagos. La prevención y el control de infecciones son cruciales para reducir la incidencia y la gravedad de la infección por *C. difficile*²⁰.

Tabla 5 Antibióticos relacionados con el desarrollo de susceptibilidad a la infección por *C. difficile*²⁰

Antibióticos relacionados con el desarrollo de susceptibilidad a la infección por *C. difficile*²⁰

MUY FRECUENTES: Ampicilina, Amoxicilina, Clindamicina	FRECUENTES: Quinolonas, Macrólidos, Tetraciclinas, Cloranfenicol, Trimetoprim
---	---

Tabla de elaboración propia

En pacientes con colitis izquierda la terapia recomendada es 5-ASA oral o asociada a terapia tópica, especialmente en aquellos pacientes con presencia de síntomas rectales. Si hay respuesta clínica a la 1–2 semanas se sugiere mantener con la misma terapia de inducción y seguimiento clínico y con CF cada 4 meses.

Si no responde debiera iniciarse terapia con corticoides orales 1 mg/kg o Budesonida MMX y evaluar la respuesta clínica a los 7 días. Este último fármaco puede ser una alternativa, en cuadros no graves, con la ventaja de tener menos efectos adversos que la prednisona.

Si hay respuesta y corresponde a un primer brote se indica el retiro progresivo de corticoides y terapia de mantención con 5-ASA oral o terapia asociada²⁷.

Dosis de prednisona al día	Pauta de descenso de dosis
60 mg al día	1° semana
50 mg al día	2° semana
40 mg al día	3° semana
35 mg al día	4° semana
30 mg al día	5° semana
25 mg al día	6° semana
20 mg al día	7° semana
17.5 mg al día	8° semana
15 mg al día	9° semana
12.5 mg al día	10° semana
10 mg al día	11° semana
7.5 mg al día	12° semana
5 mg al día	13° semana
2.5 mg al día	14° semana

Ilustración 3 Esquema de retiro progresivo del tratamiento de CU con corticoides. Figura extraída del artículo²

Tabla 6 Comparativa de los tratamientos para colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn²⁷

Tratamientos	Colitis ulcerativa	Enfermedad de Crohn
Corticoterapia	Prednisona a dosis de 1 mg/kg/día	Prednisona a dosis de 1 mg/kg/día
Fases de enfermedad activa	Salicilatos tópicos en forma de supositorios en casos de proctitis Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) oral a dosis superior a 3 g/día en	Budesonida tópica (local) en formas leves Prednisona sistémica a dosis de 1 mg/kg/día en brotes moderados-severos Terapia simultánea con calcio (1000-1200 mg/día) y vitamina D (400-800 mg/día) Reducción progresiva de la

	brotos más extensos.	dosis.
Terapia de segunda línea		Tratamiento quirúrgico, biológico o inmunosupresor.
Fármacos inmunomoduladores		Azatioprina (AZA) a dosis de 2,5 mg/kg/día Mercaptopurina (6-MP) a dosis de 1,5 mg/kg/día.
		Infliximab:administración intravenosa Adalimumab:administración subcutánea
otros medicamentos	Administración simultánea de calcio y vitamina D.	Administración simultánea de calcio y vitamina D.

Tabla de elaboración propia

El trasplante de microbiota fecal

Khoruts *et al*⁶, en su estudio, realizó un trasplante de microbiota fecal de un donante sano a un paciente con ICD recurrente, 24 semanas después de la implantación se comprobó que los *Bifidobacteriaceae* spp del paciente se equiparan al número existente en el donador restaurando el equilibrio perdido. Al introducirse especies que tienen la capacidad de erradicar o reducir el número de patógenos.

Después de TMF, se va a dar un aumento significativo en la diversidad microbiana en pacientes con ICD recurrente. Tanto el grado de injerto microbiano como el tipo de donante (teniendo una relación o no con el paciente) no son la clave para el tratamiento exitoso de ICD recurrente por TMF⁸. En el contexto de ICD, por ejemplo, la eficacia del trasplante de microbiota fecal es bastante alta, ya que según estudios en que compararon su uso con un régimen estándar de vancomicina oral, demostraron una curación del 81% en el caso de TMF con tan solo un 31%, con lo que se demostró una eficacia mucho mayor para curación en pacientes con enfermedad recurrente¹⁹. Muchos estudios randomizados también apoyan estos datos, pues demuestran una tasa de curación en enfermedad recurrente de entre 70 a 90% en un seguimiento de hasta 18 meses¹⁹.

Tabla 7 El impacto del trasplante de microbiota fecal en enfermedades gastrointestinales.

Tabla 7: El impacto del trasplante de microbiota fecal en enfermedades gastrointestinales⁶.

Enfermedad	Especie	Dosificación y duración	Acción	Referencia
Infección por <i>Clostridium difficile</i>	Humano	Infusión de 500 ml de una solución consistente en > 75 g de heces de donante mezcladas con solución salina isotónica a través de un tubo nasoduodenal a una velocidad de 20 ml/min.	Normalización de la microbiota alterada: ↑ <i>Bacteroidetes</i> ; Cepas de <i>Clostridium IV</i> y <i>XIVa</i> ; <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ; <i>Butyrivibrio crossotus</i> ; <i>Enterococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Veillonella</i> . ↓ <i>C. difficile</i> ; <i>E. aerogenes</i> , <i>Caudovirales</i>	Borody <i>et al</i> ; Fuentes <i>et al</i>

Colitis ulcerosa	Humano	Análisis conjunto de dos ensayos clínicos prospectivos para la colitis ulcerosa de moderada a grave desde noviembre de 2012 hasta julio de 2017.	↓diarrea, hematoquecia, puntaje parcial de Mayo, índice EQ-5D	Ding <i>et al</i>
Colitis ulcerosa	Ratones	Suspensión fecal de 200 μL por enema, en días 1, 3, 5 y 7.	↓TNF-α, IL-1β, actividad de MPO, ↑IL-10	Zhou <i>et al</i>
Colitis ulcerosa	Ratones	Suspensión fecal de 10 mg/ratón por sonda oral.	↓IL-1β, IFNγ, y TNF, antígeno bacteriano, pérdida de peso, ↑longitud del colon, péptidos antimicrobianos, secreción de mucinas, <i>Lactobacillaceae</i> y <i>Bifidobacteriaceae</i> .	Burrello <i>et al</i>

Síndrome del intestino irritable	Humano	Suspensión fecal de 200 mL por colonoscopia.	Disminución en los puntajes de IBS-SSS (sistema de puntuación de gravedad del síndrome del intestino irritable).	Johnsen <i>et al</i>
Síndrome del intestino irritable	Humano	200 mL mediante un endoscopio hasta la segunda parte del duodeno, una vez a la semana durante 4 semanas.	Mejora en los puntajes de GSRS (Escala de Síntomas Gastrointestinales), HAMA (Escala de Ansiedad de Hamilton) y HAMD (Escala de Depresión de Hamilton), mejora en los puntajes de BS-QOL (calidad de vida en pacientes con síndrome del intestino irritable).	Huang <i>et al</i>

Colangitis esclerosante primaria	Humano	200 mL por endoscopio hasta la segunda parte del duodeno, una vez por semana durante 4 semanas.	↓bilirrubina total, bilirrubina directa, transaminasa aspartato, transaminasa alanina, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa, ácidos biliares totales, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido quenodeoxicólico, ALP, AST, ↓ <i>Proteobacteria</i> , ↑ <i>Bacteroidetes</i> y <i>Firmicutes</i> .	Philips <i>et al</i> ; Allegretti <i>et al</i>
----------------------------------	--------	---	--	---

Tabla de elaboración propia⁶; EQ-5D index: Índice EQ-5D. (TNF- α) - factor de necrosis tumoral alfa. (IL-1 β) - interleucina 1 beta. (MPO) - mieloperoxidasa. (IL-10) - interleucina 10. (il1 β) - interleucina 1 beta. (tnf) - factor de necrosis tumoral. (ifn γ) - interferón gamma, una citocina. (IBS-SSS) - sistema de puntuación de gravedad del síndrome del intestino irritable. (GSRs) - puntuaciones de la Escala de Síntomas Gastrointestinales. (HAM-A) - Escala de Ansiedad de Hamilton. (HAM-D) - Escala de Depresión de Hamilton. (BS-QOL scores) - calidad de vida en pacientes con síndrome del intestino irritable. (ALT) - alanina aminotransferasa. (AST) - aspartato aminotransferasa. (TLR4) - receptor tipo Toll 4. (TLR9) - receptor tipo Toll 9. (TNF- α) - factor de necrosis tumoral alfa. (IL-1 β) - interleucina 1 beta. (IL-6) - interleucina 6. (claudin-1, claudin-6 y occludin) - desempeñan un papel importante en la unión estrecha.

Tabla 8: Alteraciones en la microbiota en pacientes con EII⁶

- Disminución de la abundancia de miembros comensales dominantes, como los grupos *C. difficile IXa y IV*, *Bifidobacteriaceae* y *Bifidobacteria*. Bacterias beneficiosas para el individuo. Lupp *et al.*

- Aumento de bacterias dañinas, como las bacterias reductoras de sulfato, *Escherichia coli*. Lupp *et al.*

- Reducción de *Faecalibacterium prausnitzii* en la microbiota asociada con la mucosa en algunos pacientes con enfermedad de Crohn. Este microorganismo, una especie prevalente de *Firmicutes* es un importante productor de butirato: es decir, secreta metabolitos que reducen la producción de citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL)-12 y el interferón-g; aumenta la producción de IL-10; e inhibe el desarrollo de colitis.

- Baja diversidad en la microbiota de pacientes con EII, una característica común en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

-Infección e inflamación pueden alterar drásticamente la composición de la microbiota intestinal y reducir su número total. Infección por *Salmonella typhimurium*, informaron una disminución del 95% en el número total de bacterias en el ciego y el intestino grueso de ratones después de la infección por *S. typhimurium* Barman *et al*⁶

-Los agentes infecciosos conocidos, como *Campylobacter*, *Yersinia* y *E. coli*, a menudo dan como resultado una colitis, que se cura después de que la bacteria causal abandona el colon.

- Las alteraciones en la composición de la microbiota pueden preceder al inicio de la diarrea, sugiriendo la participación de interacciones entre patógenos y comensales, así como respuestas del huésped no relacionadas con la diarrea.

Tabla 8: Fuente de elaboración propia.

El TMF es efectivo en el tratamiento de la infección por *C. difficile* recurrente o la causada por el abuso de los antibióticos. Además, ensayos clínicos aleatorizados prospectivos han observado tasas de resolución de la infección superiores al 90%^{1,26}. El TMF se presenta como una terapia de bajo costo y altamente efectiva¹.

Hasta ahora, los resultados a largo plazo de TMF no se han comprendido completamente. Según la evidencia actual, el TMF se considera un método terapéutico generalmente seguro con pocos efectos adversos⁴. Van Nood *et al* evaluaron el tratamiento de la ICD recurrente y encontraron que, de los 16 pacientes tratados con TMF, 15 experimentaron diarrea, 5 experimentaron calambres abdominales, 3 tuvieron eructos y 1 experimentó náuseas. Estos efectos secundarios no se observaron en el grupo de control que recibió solo un lavado intestinal. Los efectos secundarios mencionados fueron autolimitados y se resolvieron dentro de las 3 horas siguientes al procedimiento¹³. Los efectos secundarios graves poco comunes a menudo se asocian con las posibles complicaciones de la endoscopia y sedación⁴.

	Referencia
Tabla 9: Efectos secundarios del trasplante de	

<p>microbiota fecal¹³</p> <p><i>Tabla 9 Efectos secundarios del trasplante de microbiota fecal</i></p>	
<p>Malestar abdominal, cólicos abdominales, estreñimiento, flatulencia, hinchazón abdominal, eructos, distensión abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, sangre en las heces, disbiosis, lectura de temperatura.</p>	<p>Cammarota G <i>et al.</i></p>
<p>Contaminación con microorganismos patógenos (organismos resistentes a múltiples fármacos, hongos, parásitos, virus, etc.).</p>	<p>Lee CH <i>et al.</i></p>
<p>Inducción de enfermedades crónicas (diabetes, Parkinson, cáncer, síndrome metabólico, etc.).</p>	<p>Varela E <i>et al.</i></p>
<p>Daño mecánico (lesiones físicas, perforación intestinal).</p>	<p>Cammarota G <i>et al.</i></p>
<p>Complicaciones por medicamentos de sedación durante endoscopia o colonoscopia.</p>	<p>Kassam Z <i>et al.</i></p>

Tabla de elaboración propia.

El trasplante de microbiota fecal en pacientes con infecciones por *Clostridium difficile* ayuda a restaurar la diversidad filogenética de la microbiota y le permite recuperar niveles similares a los de una persona sana. Se han logrado tasas de respuesta superiores al 85% utilizando diferentes métodos de administración, como enemas, cápsulas orales o procedimientos endoscópicos^{8,10,13}.

Sin embargo, los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, tanto CU como EC, tienen una respuesta significativamente menor al procedimiento del TFM. Además, tienen una tasa más alta de recurrencia^{4,8}.

Por la complejidad del cribado y selección, y almacenaje, Quaranta *et al*¹³ desarrollan una suspensión bacteriana, definida como consorcio bacteriano, evitando todas las complejidades del procedimiento TFM clásico. En 2013, Petrof *et al*¹³., han trabajado en la formulación de una microbiota preseleccionada sintética llamado RePOOPulate, que consiste en una serie de cepas bacterianas previamente probadas para resistencia a los antibióticos. Esta preparación se infundió por colonoscopia en dos pacientes afectados por ICD recurrente con resolución clínica en ambos casos¹³. Todavía hay mucho por entender en cuanto a las especies y funciones específicas involucradas en el proceso, así como en la influencia de la composición del donante y otros factores en los resultados del tratamiento⁵.

La microbiota intestinal autóctona puede producir péptidos antimicrobianos que inhiben selectivamente a *C. difficile*. Se ha identificado recientemente una sustancia llamada thuricina, producida por *Bacillus thuringiensis*, y nisina, producida por cepas de *Lactobacillus lactis*, como ejemplos de péptidos antimicrobianos que pueden tener efectos inhibidores sobre *C. difficile*⁵.

Otros factores por valorar son los posibles efectos perjudiciales de la terapia. Entre los efectos a corto plazo, puede aparecer una fiebre moderada, acompañada de síntomas gastrointestinales generales, como diarrea, estreñimiento, flatulencias o molestias abdominales, que habitualmente desaparecen en unas semanas. La vía de administración parece ser determinante en el establecimiento de esta sintomatología, que es mayor si la vía de administración es por vía nasoyeyunal²⁶.

Por el contrario, los estudios no parecen ser precisos en cuanto a los posibles efectos a largo plazo. Parece existir una cierta relación con patologías influidas por la microbiota,

como son la ganancia de peso u obesidad, diabetes, cáncer colorrectal, etc... Entre los efectos más graves destacan la transmisión de patógenos entéricos como es el norovirus, e incluso la mortalidad derivada de esta terapia, la cual se ha descrito en un único caso en la literatura. Sin embargo, en la actualidad se considera como una técnica segura y las situaciones graves son excepcionales²⁶.

En la actualidad, se contempla la mejora en la selección del donante, toma de muestras y manejo del tratamiento como factores que influyen en el resultado futuro del estudio. Los donantes deben ser seleccionados, evitando aquellos que sufran procesos agudos o crónicos, así como descartar enfermedades que puedan transmitirse por vía sanguínea o por TMF o en las que la microbiota parece jugar un papel importante. Así mismo, la agregación de éxitos que parecen reflejar ciertos ensayos clínicos, en los que hasta un 40% de las remisiones se relacionaban con trasplantes provenientes de un mismo donante²⁶.

Trasplante de microbiota fecal

En pacientes con CU se ha realizado un análisis de varios ensayos clínicos utilizando TMF, pero los resultados han sido contradictorios. Algunos estudios han demostrado mejoras en los síntomas y en la función intestinal, mientras que otros no han mostrado ningún beneficio. Se ha observado que la composición de la microbiota del donante puede influir en los resultados^{1,5,8,9}.

En 2015, Rosen *et al* se han realizado varios ensayos controlados para evaluar la eficacia del trasplante de microbiota fecal en el tratamiento de la colitis ulcerosa. Los pacientes con CU leve a moderada fueron asignados aleatoriamente para recibir TMF de un donante o sus propias heces como control. El objetivo principal del estudio fue evaluar la proporción de pacientes que lograron remisión clínica y mejoría endoscópica después de 12 semanas. Los resultados mostraron que el 30,4% de los pacientes que recibieron TMF del donante y el 20% de los pacientes que recibieron sus propias heces lograron el objetivo de la remisión². Estos datos quizás no resulten tan prometedores como los de la ICD, pero sí lo suficientemente significativos como para asociar una TFM como una terapia complementaria necesaria, dirigida a facilitar la recuperación y disminuir daños y

malestares al paciente, así como disminuir tiempos de hospitalización y otros costos indirectos ligados a los pacientes con CU.

Se ha observado, en varios estudios, que la administración de TMF mediante enema semanal durante seis semanas produce una mayor frecuencia de remisión en pacientes con colitis ulcerosa en comparación con el enema de placebo. Sin embargo, no han encontrado diferencias significativas entre el TMF y el placebo cuando se administraron por sonda nasoduodenal durante un período de 12 semanas. Sin embargo, si se utiliza un enfoque intensivo de TMF con múltiples donantes ha demostrado resultados superiores en comparación con el placebo de solución salina isotónica. Este procedimiento se debe iniciar con una colonoscopia, seguida de enema diario durante ocho semanas⁵.

El TFM es un procedimiento seguro y no se asocia con efectos adversos. Los estudios de seguimiento a largo plazo realizados con períodos de seguimiento que van desde 3 hasta 68 meses, con un promedio de 17 meses han demostrado que este generalmente carece de efectos adversos significativos. Sin embargo, es esencial realizar un seguimiento cercano y una evaluación continua del paciente tras un TMF¹³.

El trasplante de microbiota fecal ha demostrado ser altamente efectivo en el tratamiento de la infección recurrente por *C. difficile*. Revisiones sistemáticas han reportado una tasa de respuesta superior al 80% en pacientes con ICD recurrente, lo que ha generado un gran interés en esta terapia por parte de pacientes, médicos, investigadores e incluso la industria farmacéutica. El TMF ya no se considera un recurso excepcional y su uso se está volviendo cada vez más común en la práctica clínica^{1,4,5}.

El TMF ha demostrado ser una opción clínica válida para las infecciones por *Clostridium difficile*. Sin embargo, este enfoque presenta varias dificultades, como el reclutamiento y selección de donantes voluntarios. El objetivo del estudio de Quaranta *et al* fue evaluar la eficacia terapéutica de una suspensión bacteriana sintética denominada "Consortio Bacteriano" infundida en el colon de pacientes con ICD y someterse a un enema de una solución compuesta por 13 especies microbianas aisladas de las heces de donantes sanos. Ninguno de los pacientes presentó episodios secundarios al procedimiento, como diarrea, síntomas gastrointestinales, entre otros. La eficacia del tratamiento se evaluó tanto clínicamente como mediante la tipificación metagenómica. Se recopilaron muestras fecales de los pacientes receptores antes y después de la infusión.

Las muestras de ADN obtenidas de las heces en diferentes momentos: antes de la infusión, a los 7, 15, 30 y 90 días después de la infusión. Antes de la infusión del consorcio, el paciente un mostraba una microbiota intestinal dominada por la cepa de *Bacteroidetes*. Siete días después de la infusión, disminuyó el número de *Bacteroidetes* y aumentaron *Firmicutes* y *Verrucomicrobia*. El paciente 2, antes de la infusión, mostraba una abundancia significativa de Proteobacteria y una deficiencia de *Bacteroidetes* y *Verrucomicrobia*. Siete días después de la infusión, disminuyó la cantidad de *Proteobacteria*, mientras que aumentaron *Bacteroidetes* y *Verrucomicrobia*. Los resultados revelaron un "despertar" de especies de microorganismos ausentes o concentraciones más bajas, antes del primer procedimiento, que después del TFM estuvieron presentes. En conclusión, la infusión de bacterias seleccionadas actuaría como un factor desencadenante para la "recolonización bacteriana", lo que representa un tratamiento innovador en pacientes con infecciones por *Clostridium difficile*¹³. Los beneficios del trasplante de microbiota fecal quedan evidenciados en este estudio, ya que demuestra que es posible restaurar la microbiota previa a la infección o de implantar con una microbiota sana de novo en la persona enferma para que ayude al paciente a recuperar su eubiosis y, por tanto, su salud desde una perspectiva integral y así contar con un tratamiento muy innovador con muchas proyecciones de futuro. Otro beneficio de tener un tratamiento de TFM con un CB sería la de poder aplicar el TFM no solo como un tratamiento agudo o crónico para pacientes con EII o ICD, sino como un tratamiento preventivo dentro de un esquema de "vacunas" como una medida de prevención primaria dirigida a la población. Otro beneficio sería la posibilidad de realizar investigaciones de vigilancia epidemiológica en la comunidad, aportando a comunidades específicas esa microbiota de la que tienen carencia y así reforzar el sistema inmunitario de sus comunidades de una forma mucho más específica. Otro beneficio de este estudio responde a la posible creación de una fórmula universal genérica, que facilite su comercialización y distribución entre la sociedad para que los beneficios de esta terapia estén al alcance de una amplia mayoría de personas beneficiando al máximo número de personas. Por otra parte, otro beneficio sería la posibilidad de crear de fórmulas o tratamientos más variados e individualizados en función de una u otra patología concreta.

En el mismo estudio anterior, siete días después de la infusión de TFM, que se realizó en el paciente 1, se observaron cambios en la composición de la microbiota. El número *Bacteroidetes* experimentó un aumento desde el 25% hasta alcanzar el 47%,

mientras que *Firmicutes* y *Verrucomicrobia* disminuyeron su cifra, llegando al 23% y 22% de abundancia relativa, respectivamente. En los puntos temporales posteriores, las poblaciones intestinales se estabilizan, con un aumento de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (63% y 33%, respectivamente) y una disminución de *Proteobacteria* (del 10% en T0 al 4% en T4). En cuanto al TMF, el paciente 2 mostró un patrón microbiano intestinal caracterizado por una fuerte abundancia de *Proteobacteria* (60%) y *Firmicutes* (40%) y una deficiencia significativa de *Bacteroidetes* (0.05%) y *Verrucomicrobia* (0.02%). Después de siete días, la *Proteobacteria* experimentó un descenso del 60% al 5%, mientras que *Bacteroidetes* aumentó hasta alcanzar casi el 50% de la abundancia relativa acompañado de un incremento de *Verrucomicrobia* (17%). Tres meses después de la infusión, la microbiota parecía estabilizada con una prevalencia de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (50% y 46%)¹³. En el estudio de Quaranta *et al*¹³ se evidencia un aumento de los filos de *Bacteroidetes* y *Verrucomicrobia*, que son unas bacterias comensales que benefician a sus huéspedes evitando que otros potenciales patógenos colonicen el tracto digestivo, tal y como se puede observar en la figura 1, su presencia condiciona y reduce la presencia de otras bacterias patógenas.

El beneficio del TFM en pacientes con ICD recurrente es que les ayuda a restablecer esa flora comensal benigna que forma parte de la capa mucosa del colon e impide que otras bacterias patógenas, como demuestra este estudio, del género de *Proteobacteria* como *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Helicobacter*, *Neisseria*, *Burkholderia glumae*, entre otros, bacterias que inducirán un proceso inflamatorio e infeccioso en los pacientes.

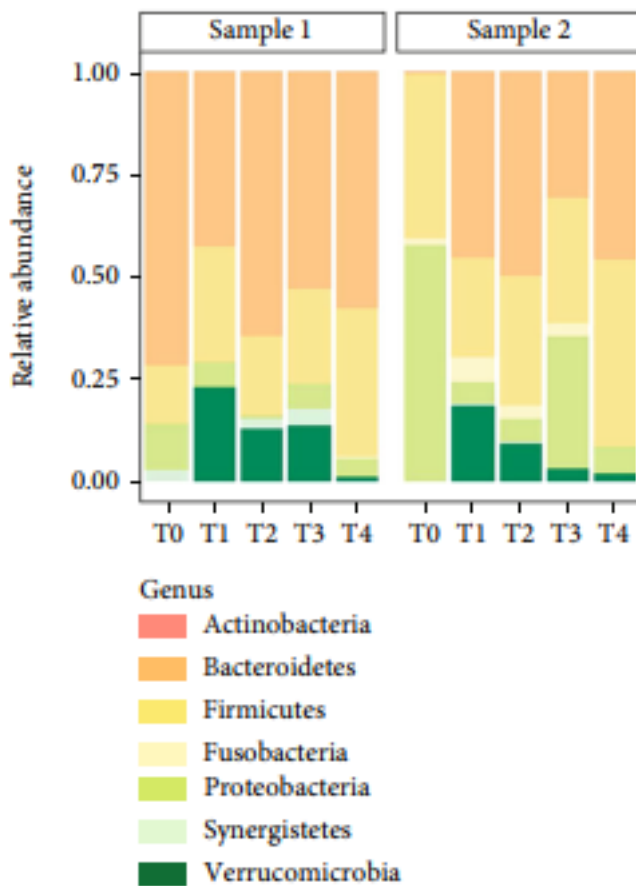


FIGURE 3: Relative abundance at phylum level in PZ 1 (sample 1) and PZ 2 (sample2).

Ilustración 4 Abundancia relativa de las distintas especies del estudio paciente 1 (muestra 1) y Paciente 2 (muestra 2).

La ilustración 4 muestra la modulación a lo largo del tiempo de los filos en PZ 1. Antes del TMF (T0), su microbiota intestinal se caracterizaba principalmente por Bacteroidetes (72%). Firmicutes y Proteobacteria estaban presentes con una abundancia relativa del 12% y el 10%, respectivamente. Verrucomicrobia en T0 estaba presente en porcentajes cercanos a cero (0.01%). En T1 (7 días) se observan una serie de cambios en la microbiota de PZ1. Específicamente, bacteroidetes experimentó una disminución del 25% alcanzando el 47%, seguido de un aumento de Firmicutes (23%) y Verrucomicrobia (de 0.01% a 22%). En los puntos de tiempo posteriores, se observó una estabilización de las poblaciones intestinales en las que Bacteroidetes y Firmicutes (63% y 33%) aumentaron y Proteobacteria alcanzó valores mínimos (del 10% en T0 al 4% en T4).

En los puntos temporales posteriores, la biodiversidad aumentó, llegando a detectar hasta 70 especies en T4 para ambos pacientes, con una abundancia relativa de la bacteria

beneficiosa *Akkermansia muciniphila*. En el punto temporal T0, esta bacteria estaba ausente en ambos pacientes. Sin embargo, después de la infusión de TMF (detallado en T1), se observó un aumento en las concentraciones de *Akkermansia muciniphila*. En el paciente 1, alcanzó un 22% de abundancia relativa, mientras que en el paciente 2 llegó al 17.5%¹³. Estos resultados indican que la infusión de TMF promovió cambios en la diversidad y composición de las especies microbianas, así como en la presencia de bacterias beneficiosas como *Akkermansia muciniphila*. Estos hallazgos sugieren un beneficio más del TMF en la restauración de la biodiversidad de la microbiota intestinal hacia un estado más equilibrado y saludable.

El estudio de Weingarden *et al*⁸, realizado en el 2015 sobre trasplante de microbiota fecal en pacientes con EII y ICD, se evaluó la recomposición de la microbiota intestinal después del trasplante de microbiota fecal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal recurrente y se observó que el TMF produjo un aumento significativo en la biodiversidad de la microbiota intestinal. También se observó que la microbiota del paciente adquirió una población con una riqueza en especies similar a la de los donantes. Estas cifras eran muy similares independientemente de si de si tenía una EII o no. Se observó que la respuesta clínica al TMF no dependía del tipo de donante ni de la cantidad de heces del donante. Todos los pacientes tuvieron remisión clínica o microbiológica después del TFM, tanto los pacientes que tenían EII como los que no, además, se pudo observar una marcada elevación de las cepas de *Bifidobacteriaceae* y *Faecalibacterium*. Los pacientes que no tenían EII también se beneficiaron del aumento de las *Blautia* e incluso mostraron una disminución en la abundancia relativa de *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Erwina*, *Proteus*, *Salmonella* y *Trabulsiella*⁸. Este estudio demuestra varios de los beneficios que esta terapia posee, no solo desde el punto de recuperar o restablecer una disbiosis, sino que también es una terapia sumamente provechosa como actividad preventiva al proporcionar al paciente sano una mejor biodiversidad de bacterias comensales que no solo hacen bien al huésped a nivel nutricional sino que, a la vez, le otorga una mayor defensa inmunológica, asimismo, estas bacterias comensales actúan como barrera, ya que poseen la capacidad de mermar e incluso impedir el crecimiento de ciertas bacterias patógenas.

En un estudio, se observó que un paciente que mostró respuesta al TMF presentaba una colonización de filotipos específicos derivados de los donantes, como

Faecalibacterium prausnitzii, *Rosebura faecis* y *Bifidobacteriaceae ovatus*. Estas bacterias tienen la capacidad de producir ácidos grasos de cadena corta que pueden modular el sistema inmunológico del huésped². Por tanto, el TFM representa un beneficio desde la capacidad de restaurar o dirigir la actividad inmunológica directamente de una forma de control activa, sin estar asociada a una respuesta atópica o dañina para el huésped, debido a los muchos criterios de inclusión y exclusión que tienen los donantes de heces.

Moayyedi *et al*, en 2015, realizó un ensayo en el que los pacientes con CU activa recibieron TMF de donantes o agua como placebo mediante enemas semanales durante 6 semanas. El objetivo principal fue evaluar la remisión clínica en la semana 7. Los resultados mostraron que el 24% de los pacientes que recibieron TMF lograron la remisión clínica, en comparación con sólo el 5% de los pacientes que recibieron agua. Además, se observó que la composición de la microbiota fecal de los pacientes que recibieron TMF se volvió similar a la de los donantes². Este estudio demuestra que 1 de cada 4 pacientes a los que se les aplicó la terapia de trasplante de microbiota fecal tuvo una remisión clínica en 7 semanas, por tanto, además del beneficio que representa la eficacia la terapia TMF como tratamiento para los pacientes con colitis ulcerativa. El beneficio de este procedimiento representa un gran avance tecnológico y, desde el punto de vista del conocimiento, permitirá avanzar en la fisiología del cuerpo humano, así como su interacción con esta microbiota, pues se pudo restaurar la disbiosis a un estado de eubiosis similar al del donador sano.

Un estudio realizado por Costello *et al*² se evaluó el uso de heces preparadas anaeróticamente para el TMF en pacientes con CU. Los resultados mostraron que el 32% de los pacientes que recibieron TMF de donantes lograron la remisión sin esteroides en comparación con el 9% de los pacientes que recibieron sus propias heces. Así mismo, se observaron cambios en la microbiota fecal después del TMF, aunque los cambios fueron más variables a los 12 meses en comparación con las 8 semanas. Este estudio permite ver que los beneficios del TFM con heces de donantes frente a sus propias heces son 3,5 veces superiores, lo que podría explicarse con ese aporte de mayor biodiversidad de las heces procedentes de donantes sanos.

El trasplante de microbiota fecal ha demostrado ser altamente efectivo en el tratamiento de la colitis *C. difficile* recurrente o refractaria. Se ha observado una tasa de

curación de aproximadamente el 90% en estos casos, lo cual es considerablemente mayor que la terapia antimicrobiana prolongada. Debido a estos resultados, el TMF se ha incluido en varias guías de práctica clínica como tratamiento estándar para la ICD recurrente y refractaria, y es la única indicación aprobada por la FDA desde 2013. Aunque las tasas de respuesta en la EII no han sido tan impresionantes como en la ICD, se han realizado estrategias modificadas, como el uso de dosis intensificadas o intensivas de TMF con múltiples donantes, que han demostrado respuestas beneficiosas en el tratamiento de la EII⁴. La alta tasa de éxito en la curación, de aproximadamente un 90%, es un indicativo del beneficio que representa este tipo de terapia en ICD, por lo que se sugiere implementar su uso desde la primera infección de *C. difficile*, no como las guías nacionales en las que se puede aplicar como terapia después de tres recurrencias con terapia convencional antibiótica con el daño que puede representar para la microbiota autóctona agravando la ICD, frente a las enfermedades inflamatorias intestinales, como CU y EC. Ambas EII han tenido estudios con respuestas contradictorias, de ahí la necesidad de incrementar la investigación en este ámbito. La alta respuesta de los estudios positivos son indicativos de que de momento no puede sustituir a la terapia convencional, pero sí que puede ser utilizada como una terapia coadyuvante beneficiosa para el paciente con EII ayudándole a restablecer e instaurar aquellas bacterias benéficas que proporcionan una acción defensiva.

El TMF también ha mostrado ser una opción de tratamiento costo-efectiva en comparación con el uso de antibióticos en casos recurrentes y refractarios, así como en el tratamiento de la EII moderada a grave. Además, se ha investigado el uso de TMF en trastornos intestinales funcionales y se han observado mejoras en el movimiento intestinal en pacientes con síndrome del intestino irritable después de recibir TMF⁴. El TFM es beneficiosa para el paciente, para la salud y la economía, ya que quahorra mucho dinero en tratamientos y, a la vez, reduce el tiempo de hospitalización, incluso previene o las mantiene bajo control a las EII y la ICD manifestaciones más severas que terminan en cronicidad, reduciendo sus manifestaciones y síntomas asociados. Así que indirectamente también afecta en el consumo de antibióticos, antiinflamatorios esteroideos y AINES, antiespasmódicos, analgésicos, así como cualquier otro tratamiento relacionado al tratamiento de las patologías discutidas. Respecto a los beneficios otorgados por tener una microbiota sana, en reducción de costes tanto para el paciente como para el sistema sanitario, son difíciles de cuantificar y exceden la pretensión de este estudio, pero sí que

se recomienda la investigación en este sentido. Por tanto, el beneficio elevado ahorro en coste-beneficio para la sanidad pública y privada, así como a la economía del paciente y el beneficio de estar sano.

Entre 2015 y 2018 se realizó el primer reporte epidemiológico de infección por *C. difficile* que describe a un grupo de paciente geriátricos hospitalizados y sus factores de riesgo asociados, que pone en manifiesto un porcentaje importante de casos comunitarios y graves. Dicho estudio fue un estudio observacional prospectivo con información demográfica y clínica de 141 pacientes admitidos en el Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología Dr. Raúl Blanco Cervantes de Costa Rica, cuyo Comité de Vigilancia Epidemiológica presentó una prueba inmunocromatográfica de detección de antígeno y/o toxinas de *C. difficile* positiva en heces diarreicas. En este estudio se estudiaron 141 pacientes con diarrea asociada con *C. difficile*. Los pacientes tenían una edad promedio de 83 años (60-101 años) y un 57% eran mujeres (n=80). Un 35% de los casos de ICD eran de origen comunitario y se determinó una prevalencia importante de cuadros graves en un periodo de 4 años de los que un 27% resultaron severos en los que estuvieron hospitalizados con un rango de 0 a 32 días. El consumo de antimicrobianos fue dado principalmente por cefalosporinas (cefotaxima y ceftazidima) y fluoroquinolonas (ciprofloxacina). El tratamiento más utilizado fue el metronidazol (81%) y solamente el 15,5% la terapia combinada utilizó metronidazol + vancomicina y la mortalidad relacionada con la infección por *C. difficile* a los 30 días fue de un 35%. Se recomienda establecer guías locales y grupos específicos para el tratamiento y prevención de dicha infección⁷⁶.

Este estudio ofrece datos suficientes para entrever el alcance de la patología viendo cómo afecta a una muestra de la población geriátrica de Costa Rica y permite vislumbrar la repercusión y los gastos asociados con el tratamiento de infección por *Clostridium difficile*, los costos y gastos asociados a la hospitalización por parte de Caja Costarricense del Seguro Social. Este estudio que permite generar recomendaciones en el contexto costarricense y los beneficios que supondría la implementación de esta terapia, tanto para tratamientos agudos como para buscar una remisión más pronta y mucho menos agresiva para la salud del paciente, en los casos más crónicos y como los más severos, en busca de una reducción en la estancia hospitalaria, porque el TFM ha demostrado ser un tratamiento sumamente efectivo en ICD, en cuanto a su capacidad de elevar la inmunidad,

mejorar el efecto barrera, el gran aporte nutricional y metabolitos beneficiosos para las funciones metabólicas del huésped y cómo estos beneficios se traducirán en mejorar la salud y el bienestar de la población costarricense así también se reducirán los costes en asociados con el tratamiento y hospitalización, permitiendo emplear estos fondos en otros recursos más necesarios y urgentes.

La implementación de una normativa y guías de uso, además de su implementación en sistema sanitario público también permitirá su implementación desde el ámbito privado, favoreciendo la inversión en investigación con financiación privada y permitiendo una alta competitividad en cuanto a terapias, formulaciones estándar para beneficiar al máximo número de pacientes y ser utilizadas como una forma de prevención primaria en la comunidad costarricense, así como la creación de formulaciones mucho más personalizadas, atendiendo a la gravedad de la disbiosis de manera mucho más individual, aumentando los beneficios de la terapia de TFM. Además, los beneficios de esta terapia son multifactoriales, pues sus beneficios van más allá de las patologías investigadas en este estudio, pues existen investigaciones que demuestran su relación con muchas otras patologías, como su relación con el síndrome metabólico, obesidad, trastornos de espectro autista, depresión, ansiedad, cáncer de colon, hepatopatías y una terapia muy positiva que permite ser optimistas, etc., por los beneficios que supondría conocer y saber mantener una microbiota sana para desarrollar individuos sanos. Estos tendrán una trascendencia en un futuro no muy lejano para el contexto nacional de Costa Rica, de ahí la necesidad de una participación desde el Ministerio de Salud y conseguir que desde las distintas esferas políticas y los distintos organismos públicos comiencen a considerar al TFM como una terapia revolucionaria y prometedora que, además de ahorrar muchos recursos económicos, tiene la capacidad de mejorar la salud de la población y prevenir ciertas disbiosis asociadas con ciertas patologías.

Se recomienda implementar el TFM como parte del esquema de vacunas infantiles, por lo que se invita a buscar la participación desde una perspectiva integral, creando varias líneas de investigación, desde el estudio de la regulación legal que permita su implementación, así como la creación de las infraestructuras necesarias para realizar el tratamiento, como todo el entramado logístico de recolección, procesamiento y almacenamiento, transporte y aplicación, así como la financiación, tanto desde el ámbito público como permitir la inversión privada, como la perspectiva política nacional y

aduanera que permita profundizar en los estudios. También sería necesario su difusión entre la población de todas las edades, pues sus beneficios para la salud y bienestar de la población de Costa Rica serían sumamente elevados.

Otro estudio realizó la secuenciación del gen del ARN ribosómico en las muestras fecales del paciente antes someterse a la terapia, 1 semana y 3 meses después, además de las que se recolectaron de los donantes sanos. El TMF fue aplicado a distintos grupos de pacientes con solo ICD, ICD + CU y CU, se les tomó muestra durante el primer procedimiento. También, se le tomó muestra a los donantes en la recolecta, así como en la primera semana después de TMF y tras 3 meses después de TMF. Luego se llevaron a cabo comparaciones, en las que se comprobaba la diversidad de este gen, esta biodiversidad nos indica la variedad en la composición de la microbiota en el receptor frente al donante y entre las muestras de receptores antes del TMF, 1 semana después y luego de 3 meses del TMF dentro de cada grupo. Se observaron cambios significativos después de esta terapia en la composición general de la microbiota para los grupos de ICD y ICD + CU. Se observaron disminuciones marcadas en las abundancias relativas del filo *Bacteroidetes* estrictamente anaeróbico y dos subfilos *Firmicutes* asociados con la producción de butirato (*Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*). Hubo aumentos en el filo *Proteobacteria* microaerófila y el grupo *Firmicutes*. Se observaron efectos significativos de TMF para 81 unidades taxonómicas la magnitud del cambio fue mucho mayor en el ICD y ICD + CU destinatarios que en los destinatarios con solo CU. Los resultados de este estudio sugieren que los beneficios del tratamiento de TMF son beneficiosos tanto para pacientes con ICD como para aquellos que tenían ICD + CU, permitiendo recuperar hasta una variedad de 81 unidades taxonómicas.

Entre 2013 y 2016 se llevó a cabo un estudio para evaluar la evolución de pacientes con CU a los que se les aplicaba la terapia del TMF. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, uno de ellos recibió una TFM procedente de múltiples donantes (dTMF) y el otro grupo que recibió TFM de un solo donante (aTMF). Los resultados del estudio mostraron que el grupo que recibió dTMF tuvo una tasa de remisión sin esteroides significativamente mayor en comparación con el grupo que recibió aTMF. En la semana 8, el 32% de los pacientes que recibieron dTMF lograron la remisión sin esteroides, mientras que solo el 9% de los que recibieron aTMF pudieron lograrlo⁹, por lo que se

puede afirmar que la terapia de TMF procedente de múltiples donantes tiene una eficacia 3,5 veces superior a la de un solo donante, además de que los porcentajes de remisión apuntan a que existe un efecto terapéutico.

Por otra parte, durante el mismo estudio anterior, los pacientes con CU durante la semana 8, se observó una mayor respuesta y remisión clínica en el grupo de los dTMF en comparación con el grupo de los aTMF⁹. Por este motivo, se pueden señalar nuevamente los beneficios como una terapia clínica con una buena respuesta comprobada científicamente con altas expectativas como tratamiento para los pacientes con CU.

El procedimiento endoscópico realizado en pacientes con CU que se encontraban sin tratamiento de esteroides también tuvo una tendencia a ser mayor en el grupo dTMF, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. A los 12 meses, la mayoría de los participantes que recibieron dTMF mantuvieron la remisión clínica y endoscópica. Cinco de los participantes que lograron la remisión sin esteroides en la semana 8 después de dTMF mantuvieron la remisión a los 12 meses⁹. Los pacientes con CU se ven beneficiados de esta terapia. Los beneficios del TMF procedente de múltiples donantes, además de lograr la remisión clínica sin la utilización de esteroides, lograron resultados beneficiosos a largo plazo.

Un estudio prospectivo realizado en la División de Gastroenterología del Hospital Sinaí de Baltimore, entre el 2011 y el 2014, en el cual inscribieron donantes sanos identificados como pacientes con ICD recurrente, se recolectó información relativa a los donantes y pacientes, así como su respuesta al tratamiento. Este estudio fue el primero en demostrar que las muestras de heces de donantes mayores de 60 años son tan eficientes y beneficiosas como las de donantes más jóvenes para revertir la disbiosis provocada por la ICD recurrente. Durante el seguimiento a largo plazo a todos los grupos se les practicó un análisis a los 12 meses y se indicó que no hubo recurrencia de *C. difficile* en cualquiera de ellos¹⁰. Se demuestra que son igualmente beneficiosas las heces procedentes de adultos jóvenes como de adultos mayores. Este hecho permite ampliar un poco el abanico tan restrictivo de donantes debido a los muchos criterios de inclusión y exclusión que poseen los donantes. Estos a su vez, proporcionan un control de calidad que permite una seguridad y evita que a través de heces contaminadas o con una disbiosis contaminen al paciente, comprometiendo aún más su enfermedad o añadiendo otro problema.

En agosto de 2019, Michailidis *et al* realizaron una búsqueda bibliográfica sistematizada en las bases de datos procedentes de MEDLINE, PubMed y Science direct con el objetivo de analizar los posibles efectos adversos asociados con TMF. De los 334 artículos revisados, se seleccionaron 9 estudios de alta calidad con 756 TMF para el análisis final. La tasa agrupada de Eventos Adversos fue del 39,3%, intervalo de confianza del 95%: 0,19-0,642, tal como lo informaron 112 pacientes que recibieron TMF. La tasa de efecto adverso asociados a los antibióticos fue del 5,3%, IC del 95%: 3,1-8,8%. El efecto adverso más común informado fue dolor abdominal, seguido de diarrea¹². Estos estudios demuestran otro beneficio en cuanto a la baja tasa de efectos adversos causados por la terapia de TMF, así como que los síntomas leves asociados suelen estar autolimitados a desaparecer después de la 1h post TMF.

Actualmente, solo hay dos ensayos clínicos aleatorizados con grupo control que han evaluado el TMF en pacientes con EII. Recibieron un TMF y el resto un placebo, una vez a la semana durante 6 semanas, mediante enema rectal. Uno de ellos mostró una tasa de remisión del 24% en pacientes con colitis ulcerosa tratados con TMF, en comparación con el 5% en el grupo de placebo. Sin embargo, otro ensayo clínico no encontró diferencias significativas entre los grupos tratados con TMF y placebo en pacientes con colitis ulcerosa moderada a severa. Otras revisiones sistemáticas recientes mostraron resultados distintos, con un 45% de remisiones entre los pacientes estudiados, con mejores resultados para la EC (60'5% de remisiones para los pacientes con EC, por un 22% de remisiones entre los pacientes con CU²⁶. Los beneficios del tratamiento con TMF en las EII no resulta tan claro como en la ICD. Aun así las cifras son lo bastante significativas como para tener en cuenta esta terapia como coadyuvante a las terapias convencionales, aunque aún se necesita mucha más investigación en este sentido.

Otras investigaciones se centran en identificar moléculas antiinflamatorias producidas por la flora intestinal, como *Faecalibacterium prausnitzii*. Esto ha abierto la puerta al desarrollo de microbiotas artificiales que puedan restablecer la homeostasis intestinal de manera más estandarizada y controlada que el TMF actual²⁶. Se demuestra cómo cierto tipo de bacterias de la microbiota, tales como el género *Faecalibacterium prausnitzii* tienen propiedades antiinflamatorias, abriendo nuevamente la puerta a los beneficios asociados con la introducción de ciertos filos concretos para buscar ciertos beneficios específicos.

Desde la introducción inicial del TMF en la práctica médica en 1958, más de 500 pacientes han sido tratados por ICD en diversos estudios, con una tasa acumulada de curación del 95%. En un solo centro de investigación, se han tratado alrededor de 100 pacientes con ICD a lo largo de 24 años³⁰. Estos resultados demuestran la efectividad y el éxito del TMF como tratamiento para la ICD, colocando al TMF como una opción valiosa contra la lucha de esta epidemia global.

En comparación con los probióticos convencionales, que generalmente contienen una o pocas cepas cultivadas en cantidades bajas y que tienen una implantación limitada en el intestino, el TMF resulta en una implantación duradera y a largo plazo de la flora del donante. Estudios han demostrado que el trasplante de microbiota fecal de un individuo sano a un receptor con infección recurrente por *C. difficile*, llevó a la resolución de los síntomas y a una composición bacteriana fecal dominada por *Bifidobacteriaceae spp* y una bacteria productora de butirato no caracterizada, que se asemejaba estrechamente a la del donante sano. Así mismo, se ha observado la presencia de miembros del género *Bifidobacterium*, grupos *Bifidobacteriaceae* y subgrupos de *C. difficile* en el intestino del receptor hasta por 24 semanas después del trasplante de heces del donante. Estos estudios sugieren que la restauración a largo plazo de la microbiota intestinal alterada mediante el trasplante fecal es posible. Además de reparar la disbiosis, es probable que el TMF introduzca especies nuevas de bacterias cuyas bacteriocinas pueden erradicar patógenos susceptibles. Estas bacteriocinas actúan como moléculas similares a antibióticos y presumiblemente restauran las múltiples funciones de la microbiota intestinal³⁰. Este estudio demuestra que los beneficios del TMF son muy superiores y se establecen por más tiempo, que los efectos beneficiosos de los probióticos.

Paramsothy *et al* efectuó una revisión sistemática, basada en cinco bases de datos electrónicas: Pubmed, Medline, Cochrane, Biomed Central y Embase, desde el inicio hasta el 4 de enero de 2017. Los artículos se incluyeron en esta revisión sistemática sólo si informan sobre la eficacia clínica o la seguridad del TMF en la enfermedad inflamatoria intestinal en sujetos humanos. Se incluyeron informes de casos, series de casos y estudios de cohortes. Se identificaron cuarenta y un estudios que evaluaron el TMF en la CU, 9 informes de casos, 5 series de casos, 24 estudios de cohortes prospectivos que informaron sobre 555 pacientes con CU. En general, el 36% (201/555) de los pacientes con CU

lograron la remisión clínica durante el seguimiento. Entre los 24 estudios de cohorte, incluidos en el metaanálisis, que comprendía 307 individuos, la proporción agrupada de pacientes que lograron la remisión clínica fue del 33% para CU, la proporción agrupada de pacientes que lograron una respuesta clínica fue del 52% en un metaanálisis que incluyó a 234 individuos de 20 estudios de cohortes y no se observó sesgo de publicación en este metaanálisis. Por otra parte, el 50,5% (42/83) de los pacientes con EC lograron la remisión clínica durante el seguimiento. Entre los 6 estudios de cohortes incluidos en el metaanálisis, que comprenden 71 individuos, la proporción agrupada de pacientes con EC que lograron la remisión clínica fue del 52% con un riesgo moderado de heterogeneidad. Un metaanálisis que incluyó 4 estudios de cohortes, que comprendía 59 individuos, mostró que la proporción estimada agrupada de pacientes que lograron una respuesta clínica fue del 63%. Esto evidencia que el TMF representa cifras con porcentajes reales de remisión para pacientes que están cursando con EII, a pesar de que los porcentajes no representan más del 50% para ambos casos, el hecho de que exista un porcentaje de pacientes en remisión da pie para que se siga investigando en esta área³.

Basado en esto se puede inferir que el TMF representa porcentajes reales de remisión en pacientes que padecen estas enfermedades. Cabe destacar que a pesar del bajo porcentaje en tasa de remisión para CU, no significa que sea una opción despreciable, se recomienda que en el contexto clínico adecuado los profesionales de la Salud tomen en cuenta esta terapia, por esto, que de la mano siempre va la recomendación de generar y promover conocimiento acerca de las aplicaciones que tiene el TMF.

Zheng *et al*¹⁴ realizaron una revisión centrada en los principales mecanismos y deficiencias de un eventual TMF y concluyeron que el TMF de un donante adecuado puede restaurar la función microbiana intestinal y mejorar el desenlace clínico de ciertas patologías. Por lo tanto, la pregunta en el futuro es si la adición de cepas específicas de TMF a las terapias dirigidas a microbios puede ayudar a mejorar la dieta y la terapia con medicamentos para mejorar la salud humana. Para mejorar el tratamiento clínico de la ICD recurrente, se necesitan técnicas de TMF más estandarizadas. Además, señala que el TMF a través de un tubo duodenal o cápsulas orales puede remodelar la composición de la flora del intestino delgado, que juega un papel importante en la regulación de las enfermedades autoinmunes, principalmente porque la respuesta del sistema inmunitario a los estímulos antigénicos ocurre en el intestino delgado. Evidenciando de esta manera

que el TMF tiene la capacidad de restaurar la microbiota y fortalecerla de cara a patologías que cursan con disbiosis intestinal. Es de importancia destacar que el TMF sigue en investigación y aún no se conoce la totalidad de los beneficios que puede aportar a la medicina moderna, sin embargo, en estos casos en específico el aporte es destacable.

S. Baunwall *et al* realizaron una revisión sistemática y metanálisis con el objetivo de establecer la evidencia para el uso de TMF en la ICD recurrente, proporcionar estimaciones de efectos actualizados específicos para diferentes métodos de administración y regímenes de tratamiento, y comparar el efecto de TMF con el de los antibióticos estándar. El resultado más importante fue el efecto a largo plazo hasta la semana 8, después de cursos únicos o repetidos de TMF. El efecto terapéutico en la semana 8 en general fue del 91% (89-94%, I2 = 53%) para TMF repetido basado en 24 estudios con 1855 pacientes y 84% (95% IC 80-88%, I2 = 86%) para TMF único basado en 43 estudios con 2.937 pacientes. Se consideró la resolución de la diarrea asociada con *C. difficile* (CDAD) como 1) resolución clínica de la diarrea, o 2) diarrea persistente con una prueba de CD negativa. El estudio al final demostró una alta calidad de evidencia para el uso repetido de TMF en ICD recurrente y apoya que este es superior al uso de la vancomicina. El efecto clínico 8 semanas después del TMF precedido por antibióticos fue del 91% después de repetirlo y del 84% después de uno solo⁷⁷. Este estudio demuestra que el éxito de la TMF para tratar la ICD es superior al uso de vancomicina y su efecto beneficioso a largo plazo es más duradero. También demuestra que someterse a varias terapias es mejor que solo someterse a una intervención.

Hamilton M *et al* reportaron la experiencia clínica con 43 pacientes consecutivos que fueron tratados con TMF por ICD recurrente desde el inicio en un programa en la Universidad de Minnesota. Durante este tiempo, simplificó la captación de donantes al pasar de donantes individuales identificados por el paciente a donantes voluntarios estándar. La preparación del material pasó de la sala de endoscopia a un proceso estandarizado en el laboratorio y, en última instancia, a almacenar material fecal procesado congelado y dejarlo listo para usar cuando sea necesario. La tasa general de eliminación de la infección fue del 86% en respuesta a una sola infusión de material fecal del donante, demostró la resolución de los síntomas y las pruebas de PCR negativas para la toxina B de *C. difficile* después de 2 meses de seguimiento. No hubo diferencias significativas en la eliminación de la infección con material de donante fresco (11/12) o

congelado (19/21). A los seis pacientes que experimentaron recurrencia de ICD después de TMF se les ofreció repetir el procedimiento. Dos de estos pacientes, ambos mayores de 80 años, tenían muchos otros problemas médicos activos y prefirieron permanecer en tratamiento indefinido con vancomicina. Otros cuatro pacientes fueron tratados con una segunda infusión y todos desaparecieron la infección, lo que elevó la tasa de éxito general al 95% (41/43 pacientes)²⁹. Evidenciando una vez más que el TMF en el contexto de infección por *C. Difficile* tiene altas tasas de remisión en este caso, una sola infusión representó un porcentaje del 86%, de los cuales a 2 más se les administró una segunda infusión con la que lograron resolución, aumentando la tasa de éxito más de un 90%.

Xi-Yue Tan *et al*, al discutir su estudio, no encontraron diferencias significativas entre las heces frescas (tasa de remisión clínica: 40,9%) y heces congeladas (tasa de remisión clínica: 32,2%). Concluyó que el TMF se puede administrar a través del tracto GI superior (sonda nasogástrica, sonda gastroduodenal, oral) o del tracto GI inferior (colonoscopia, ciego, enema), dos vías diferentes. Una revisión sistemática ha demostrado que el tracto gastrointestinal inferior es una vía segura y eficaz para el TMF en el tratamiento de la ICD. En su estudio, la tasa de remisión clínica fue del 38,2% (151/395) en el tracto GI inferior y del 31,2% (15/48) en el tracto GI superior. Su estudio sugiere que no se encontraron diferencias significativas en la vía de administración. Después del tratamiento con TMF, los pacientes con EII tuvieron una tasa de remisión clínica del 36,9% (168/455) y una tasa de respuesta clínica del 42,0% (150/357). Se observaron cambios positivos en la microbiota clínica, endoscópica o fecal. La tasa de remisión clínica fue del 30,8% (82/266) para la EII leve-moderada y del 45,9% (79/172) para la EII activa⁷⁸. Este estudio evidencia que las diferentes formas y vías de administración tienden a generar los mismos lances de eficacia, demostrando así que el TMF es una terapia versátil capaz de acomodarse a la necesidad del clínico y el paciente.

Caldeira *et al* en su revisión sistemática y meta análisis, realizó búsquedas sistemáticas en PubMed, Scopus y Web of Science. La remisión clínica se consideró como el punto final primario, además, realizaron metanálisis por pares para los estudios controlados aleatorios (Mantel Haenszel, modelo de efectos aleatorios). Realizaron metanálisis de proporciones, que representan las tasas agrupadas ponderadas informadas en los estudios de intervención, utilizando el modelo de efectos mixtos. Por último, efectuaron análisis de subgrupos considerando el tipo de heces, el tipo de donante y el

subtipo de enfermedad, así como metanálisis acumulativos para evaluar las necesidades adicionales de evidencia. Al final, concluyeron que el TMF para el tratamiento de pacientes con EII demostró una tasa de respuesta del 53,8% con una remisión completa del 37%. La administración de materia fecal congelada produjo mejores resultados en términos de remisión clínica en comparación con material fresco. Un ensayo controlado aleatorizado, realizado en Canadá, comparó TMF congelado y fresco en pacientes con ICD recurrente y concluyó que la eficacia fue similar para ambos tipos de heces (75,0% en el grupo de TMF congelado y 70,3% en el grupo de TMF fresco; intención de modificar el análisis). Sus resultados produjeron evidencia positiva hacia el uso de materia fecal congelada, lo cual coincide con algunos estudios previos⁷⁹. Las múltiples presentaciones y formas de administración hacen que el TMF varíe su eficacia dependiendo del contexto clínico en el que se requiera. Esto conlleva una ventaja para el paciente, ya que puede acomodarse a su preferencia.

Tari *et al* realizaron un estudio en el cual identificó retrospectivamente a pacientes con 3 o más ITU en el año anterior a su TMF (para ICD recurrente) desde mayo de 2012 hasta septiembre de 2016. La ITU se definió como la presencia de síntomas urinarios y cultivos bacterianos urinarios con mayor que 105 unidades formadoras de colonias/mL. Los criterios de elegibilidad para TMF incluyeron un tercer episodio o mayor de ICD comprobado por un ensayo positivo de heces de reacción en cadena de la polimerasa de *C. difficile* en presencia de diarrea. Las heces de donantes se obtuvieron después de obtener una extensa historia clínica y evaluación de laboratorio (análisis de sangre y heces). También incluyeron un grupo control de pacientes con 3 episodios de ICD manejados con antibióticos y 3 o más ITU el año anterior al tercer episodio de ICD. De todos los pacientes que se sometieron a TMF por ICD recurrente, 8 (75% mujeres; mediana de edad 78,5 años [rango, 25–86]) tuvieron 3 o más episodios de ITU el año anterior y se incluyeron en el estudio. Antes del TMF, la mediana del número de episodios de ICD fue de 4 (rango, 3–7), la mediana del número de ciclos previos de metronidazol fue de 1,5 (rango, 1–3) y la mediana del número de ciclos previos de vancomicina fue de 3. Hubo una disminución significativa en la frecuencia de infecciones urinarias, desde una mediana de 4 (rango 3-7) episodios en el año anterior a 1 (0-4) episodio en el año posterior al TMF, evidenciando así que el TMF no se reduce solamente a manejo de patologías infecto inflamatorias del intestino sino que hace falta por explorar cuáles son

sus alcances reales y las aplicaciones que pudiere llegar a tener. Se recomienda investigar más en esta rama⁸⁰.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

La terapia de trasplante de microbiota fecal representa una terapia revolucionaria en el campo de la Medicina moderna, un tratamiento de bajo costo, considerando no solo los gastos directos del tratamiento, sino también los beneficios a largo plazo en términos de reducción de hospitalizaciones y cirugías, con un alto impacto sin medicamentos costosos o antibióticos que pueden provocar resistencia o efectos adversos peligrosos. Una terapia con la capacidad de afectar directamente sobre un conjunto de patologías relacionadas con procesos inflamatorios intestinales e infecciosos, tales como las EII (CU y EC) e ICD.

La terapia de TMF ha demostrado ser muy efectiva (90%) para tratar pacientes con ICD e ICD recurrente. Sin embargo, no ha tenido la misma proporción de éxito con el tratamiento de las EII. La efectividad del TMF sobre pacientes con EII está entre un 30% y un 40% sobre EC. Representa una opción electiva en el manejo de pacientes con al menos 3 recurrencias en un periodo de 3 meses. Se recomienda como terapia de primera línea en pacientes con ICD e ICD recurrente por su alta tasa de éxito asociada. Se ha observado que el TMF puede mejorar los síntomas clínicos de la EII, como la diarrea, el dolor abdominal y la calidad de vida de los pacientes. El TMF se ha asociado con mejoras en los síntomas clínicos, la calidad de vida y la reducción de la necesidad de medicamentos inmunosupresores en pacientes con enfermedad de Crohn. La combinación de la terapia de TMF con terapias convencionales, como los medicamentos inmunosupresores, puede ser beneficiosa y mejora la respuesta clínica. Es importante el seguimiento a largo plazo de los pacientes sometidos a TMF para evaluar que la microbiota implantada perdure.

El TMF puede ayudar a restablecer la diversidad y equilibrio de la microbiota intestinal en pacientes con EII e ICD, restaurando la eubiosis, lo que contribuye a la reducción de la inflamación y la mejora de los síntomas. El TMF puede ser aplicable en paciente sano, introduciendo filos de novo individualmente o introduciendo en la comunidad aquellos filos con mayores deficiencias entre la población y así contribuir con una perspectiva integral a la salud de la población costarricense.

Continuar con la investigación en el campo de la TMF es esencial para identificar biomarcadores predictivos de respuesta al tratamiento, lo que permitiría una selección más precisa de los pacientes y una personalización de las terapias, creación de protocolos de selección de donantes, creación de bancos de heces que tengan la capacidad de recolectar, almacenar, y suministrar las necesidades de la población costarricense, ampliar con estudios de vigilancia epidemiológicos, ampliar estudios multidisciplinarios que aborden solucionar otras problemáticas como actuación política, marco jurídico-legal, administrativo, aduanero, patentes, etc.

Es importante difundir y concientizar sobre la TMF entre la comunidad médica y los pacientes para promover una aceptación adecuada de esta terapia, superar barreras y fomentar su integración entre las opciones clínicas nacionales. Es necesario establecer pautas claras y protocolos de tratamiento estandarizados para la mayor implementación en el contexto de Costa Rica.

5.2 RECOMENDACIONES

1. Consultar a un profesional de la salud antes de considerar el TMF, es importante que el paciente se comunique con un médico o especialista en gastroenterología y, de esta manera, evaluar esta posibilidad adecuadamente. Es de vital importancia la relación médico-paciente en el contexto de un TMF debido a que, si bien el TMF se considera seguro, existen posibles riesgos y efectos secundarios asociados. Es crucial que se discuta cualquier inquietud antes de someterse al procedimiento.

2. A los médicos especialistas, que el paciente evacúe sus dudas con otros profesionales de la salud, como nutricionistas o psicólogos, en función de obtener una visión más integral de cara un eventual TFM.

3. Que el donante sea una persona sana y con una microbiota equilibrada. Por lo general, los donantes son familiares cercanos o personas seleccionadas y evaluadas rigurosamente por el equipo médico.

4. Mantener un estilo de vida saludable, que incluya una dieta equilibrada rica en fibras que ayuden a mantener la eubiosis, mantener actividad física regular, reducción del estrés a través de técnicas de relajación, yoga, mindfulness y mantener un ciclo circadiano saludable conservando buenos hábitos de sueño. Estos factores pueden influir en la salud de la microbiota intestinal y mejorar los resultados del TMF.

5. Seguir las instrucciones postoperatorias proporcionadas por el personal sanitario a cargo. Después del TMF es fundamental seguir las instrucciones postoperatorias proporcionadas por el equipo médico, como la dieta y los medicamentos recomendados, para maximizar los resultados y minimizar los riesgos de una complicación o una recurrencia.

6. Someter a una rigurosa evaluación médica y de salud a los donantes para descartar la presencia de enfermedades infecciosas, trastornos gastrointestinales u otras condiciones médicas relevantes, así como realizar una evaluación exhaustiva de los antecedentes médicos y familiares para identificar posibles factores de riesgo o condiciones que puedan afectar la calidad de la microbiota fecal.

7. En caso de experimentar efectos secundarios o complicaciones después del trasplante de microbiota fecal, se recomienda a los pacientes buscar atención médica de manera inmediata y comunicarse con su especialista.

8. El uso del TMF como una opción terapéutica en pacientes con ICD e ICD recurrente, especialmente cuando los tratamientos convencionales no han sido efectivos pudiendo ser considerados como tratamiento seguros de primera línea de manejo.

9. Realizar pruebas cribado de inclusión y exclusión a los donantes para, de esta forma, asegurar un control de calidad y descartar la presencia de patógenos o toxinas que agraven o supongan un riesgo para el paciente.

10. Efectuar las evaluaciones pertinentes para determinar la vía de administración más adecuada para un eventual TMF, en el caso de ICD y EII considerando factores como la gravedad de la infección, la tolerabilidad del paciente y la disponibilidad de recursos.

11. Realizar seguimiento de los pacientes posterior al TMF, tomando en cuenta la resolución de los síntomas clínicos, recurrencia de la infección y los cambios en el microbioma intestinal, para determinar la eficacia y la durabilidad del tratamiento.

12. Efectuar estudios que evalúen la eficacia de la TMF en diferentes subgrupos de pacientes con ICD y EII, como aquellos que presenten factores de riesgo, inmunosupresión o uso prolongado de antibióticos.

13. Desarrollar investigación relacionada con la combinación de la TMF con otras terapias complementarias, probióticos, para mejorar la eficacia del tratamiento y, así, prevenir la recurrencia de ICD.
14. Promover la investigación dinámica en el campo del TMF asociado con *Clostridium difficile* y EII con el objetivo de mejorar la comprensión de los mecanismos de acción, la selección adecuada de donantes y pacientes y la optimización de los protocolos de tratamiento.
15. Utilizar TMF como una opción terapéutica en pacientes con colitis ulcerosa activa, como tratamiento complementario o tras tener una baja respuesta al tratamiento convencional.
16. Una terapia prolongada de TFM en pacientes con EII e ICD, con un periodo de seguimiento durante un periodo de 3 meses (T0, T8, T15, T30, T90).
17. TMF como una opción terapéutica de segunda línea en pacientes con enfermedad de Crohn activa, tras la falla terapéutica convencional con esteroides, especialmente cuando los tratamientos convencionales no lo han logrado.
18. Establecer protocolos estandarizados para la recolección, procesamiento y administración de la TMF asegurando la viabilidad, almacenaje y transporte con el fin de mantener altos estándares de calidad de los microorganismos.
19. Promover la conciencia y aceptación de TMF en la comunidad médica y entre los pacientes con ICD y EII a través de la difusión de la evidencia científica, la participación en congresos y la divulgación de casos de éxito.

20. Impulsar la difusión a través de los canales adecuados, para promover el conocimiento en la población de la terapia de TMF.

21. Establecer un marco regulador y normativo claro para la TMF en Costa Rica, definiendo los requisitos para la recolección, procesamiento, almacenamiento y administración de las muestras de heces, así como las regulaciones administrativas para mantener los estándares de calidad y seguridad.

22. Fomentar investigaciones nacionales que evalúen la eficacia y la seguridad de la TMF en pacientes costarricenses con enfermedades intestinales inflamatorias, infección por *Clostridium difficile*, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, adaptando la evidencia científica global a la población local.

23. Establecer un sistema de seguimiento y evaluación a largo plazo de los pacientes costarricenses tratados con TMF, para evaluar la eficacia a largo plazo, los efectos sobre la calidad de vida y la posible necesidad de dosis de refuerzo.

24. Promover la creación de un marco regulatorio nacional que fomente la investigación nacional, así como facilitar la publicación en revistas científicas, tanto nacionales como internacionales, y financiamiento para la investigación.

25. Utilizar el TFM como tratamiento agudo o crónico de una EII o ICD dentro del contexto costarricense.

26. Como terapia preventiva para la población costarricense como una opción de bajo coste que puede aliviar económicamente a la Caja Costarricense de Seguro Social. Además, evitará daños en la salud de la población costarricense de una forma preventiva mejorando la calidad de vida de su población.

27. Continuar en el avance de las investigaciones, debe realizarse muchos más estudios, se sugiere más estudios en función a su implementación en el país de manera preventiva o terapéutica en el ámbito público y privado. Se

necesitan más estudios dirigidos a calcular los posibles costes económicos así como averiguar si la legislación del país permite implementación.

28. La actuación de organismos oficiales, tales como el Ministerio de Salud, INS, C.C.S.S. dentro del ámbito político, para favorecer la legislación que permita y agilice la investigación nacional, así como facilite su difusión a través de las revistas científicas nacionales. Además, permitir la financiación de investigación con financiación pública o privada encaminada hacia la creación de laboratorios de investigación.

29. La creación de bancos de heces nacionales públicos y privados. Otra posibilidad sería utilizar las tramas burocráticas, aduaneras y de control de calidad.

CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Limas L, Vargas C, Valbuena D, Ramírez L. Trasplante de microbiota fecal: una revisión. *Rev. colomb. Gastroenterol.* [Internet]. 30 de septiembre de 2020 [citado 28 de septiembre de 2022]; 35(3): 229-337. Disponible en: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/486>
2. Matsuoka Katsuyoshi. “Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis.” *Immunological medicine* [Internet]. 2021. [citado 28 de septiembre de 2022]. 44,1: 30-34. Disponible en: doi:10.1080/25785826.2020.1792040
3. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, *et al.* Fecal microbiota transplantation for refractory Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2017;11(10):1180-99.
4. Wang J, Kuo C, Kuo F, Wang Y, Hsu W, Yu F *et al* Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc.* [Internet]. Marzo de 2019 [citado 28 de septiembre de 2022]; 118,1: 23-31. Disponible en: doi: 10.1016/j.jfma.2018.08.011.
5. Christopher S, Alexander K, d Michael J. Contemporary Applications of Fecal Microbiota Transplantation to Treat Intestinal Diseases in Humans. *Archives of medical research.* [Internet]. Noviembre de 2017. [citado 28 de septiembre de 2022] 48,8: 766–773. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.11.006>
6. Antushevich H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy. *Clin Chim Acta.* [Internet]. Abril 2020 [citado 28 de septiembre de 2022]; 503: 90-98. Disponible en: doi: 10.1016/j.cca.2019.12.010.
7. Naranjo I, Naranjo A, Beltrán A, Dávila R. Disbiosis y Permeabilidad Intestinal: Causas y Efectos de Alterar la Flora Intestinal Normal. *ESPOCH Congresses: The Ecuadorian Journal of S.T.E.A.M.* [Internet]. 9 septiembre de 2021 [citado 28 de septiembre de 2022], 1(6): 66–79. Disponible en: DOI

8. Khanna S, Vázquez Y, González A, Weiss S, Schmidt B, Muñoz D *et al.* Changes in microbial ecology after fecal microbiota transplantation for recurrent *C. difficile* infection affected by underlying inflammatory bowel disease. *Microbiome*. [Internet]. mayo de 2017 [citado 28 de septiembre de 2022], 5(1):55. Disponible en: doi: 10.1186/s40168-017-0269-3.
9. Costello S, Hughes P, Waters O, Bryant R, Vincent A, Blatchford P, Katsikeros R *et al.* Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. Enero de 2019 [citado 28 de septiembre de 2022], 321,2: 156-164. Disponible en: doi:10.1001/jama.2018.20046
10. Anand R, Song Y, Garg S, Girotra M, Sinha A, Sivaraman A *et al.* Effect of Aging on the Composition of Fecal Microbiota in Donors for TMF and Its Impact on Clinical Outcomes. *Dig Dis Sci*. [Internet]. Abril de 2017 [citado 28 de septiembre de 2022]; 62(4): 1002-1008. Disponible en: doi: 10.1007/s10620-017-4449-6.
11. Mintz M, Khair S, Grewal S, LaComb J, Park J, Channer B *et al.* Longitudinal microbiome analysis of single donor fecal microbiota transplantation in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection and/or ulcerative colitis. *Plos-One* [Internet]. 31 enero de 2018 [citado 28 de septiembre de 2022]; 13(1): 1-21. Disponible en: doi: 10.1371/journal.pone.0190997.
12. Michailidis L, Currier A, Le M, Flomenhoft D. Adverse events of fecal microbiota transplantation: a meta-analysis of high-quality studies. *Ann Gastroenterol*. [Internet]. Nov-dic de 2021 [citado 28 de septiembre de 2022]; 34(6): 802-814. Disponible en: doi: 10.20524/aog.2021.0655.
13. Quaranta G, Ianiro G, De Maio F, Guarnaccia A, Fancello G, Agrillo C *et al.* "Bacterial Consortium": A Potential Evolution of Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *Biomed Res*

Int. [Internet]. 8 de agosto de 2022 [citado 28 de septiembre de 2022]; 8(2022): 5787373. Disponible en: doi: 10.1155/2022/5787373.

14. Zheng L, Ji Y, Wen X, Duan S. Fecal microbiota transplantation in the metabolic diseases: Current status and perspectives. *World J Gastroenterol.* [Internet]. 21 de junio de 2022 [citado 28 de septiembre de 2022]; 28(23): 2546-2560. Disponible en: doi: 10.3748/wjg.v28.i23.2546.
15. Wang M, Xie X, Zhao S, Han W, Zhang Y. Global research trends and hotspots of fecal microbiota transplantation: A bibliometric and visualization study. *Front Microbiol.* [Internet]. 18 de agosto de 2022 [citado 28 de septiembre de 2022]; 13: 990800. Disponible en: doi: 10.3389/fmicb.2022.990800.
16. Duvallet C, Zellmer C, Panchal P, Budree S, Osman M, Alm E. Framework for rational donor selection in fecal microbiota transplant clinical trials. *PLOS ONE.* [Internet]. 18 de agosto de 2022 [citado 9 de octubre de 2022]; 14(10): e0222881. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222881>
17. Abdelnour, A. Microbiota y Salud. *A.M.C.* [Internet]. 27 de julio de 2018 [citado 9 de octubre de 2022]. 60(3): 101–102. Disponible en: <https://doi.org/10.51481/amc.v60i3.1003>
18. Arce Hernández W. Disbiosis intestinal: alteración de la relación mutualista entre microbiota y sistema inmune. *Acta Acad.* [Internet]. 27 noviembre 2020 [citado 30 septiembre 2022]; 67(2020): 171-182. Disponible en: <http://revista.uaca.ac.cr/index.php/actas/article/view/913>
19. Chacón M, Bermúdez L, Rojas D. Infección por *Clostridium difficile* y el papel del trasplante de microbiota fecal. *Rev.méd.sinerg.* [Internet]. 1 de junio de 2021 [citado 29 de septiembre de 2022]; 6(6): e681. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/681>

20. Barrientos M, Esquivel M, Álvarez S, Tencio J, Soto J. Antibioticoterapia y nuevas terapias no farmacológicas en infecciones por *Clostridium difficile*. Med. Leg. de Costa Rica [Internet]. 31 de enero de 2017 [citado 9 de octubre de 2022]; 34 (1). Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S140900152017000100265&script=sci_arttext
21. Masis A, Ivancovich G. Generalidades de la microbiota intestinal y su rol en algunas patologías. Rev. Cl. E.Med. UCR [Internet]. 30 de diciembre de 2013 [citado 9 de octubre de 2022]; 3 (12): 6-13. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/13558>
22. Chaves Morales K, Camacho Alvarado MC. Microbiota intestinal y su influencia en el comportamiento. CS [Internet]. 14 de febrero de 2022 [citado 9 de octubre de 2022]; 6(1): 49-56. Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/374>
23. Sekirov I, Russell S, Antunes L, Finlay BB. Microbiota intestinal en salud y enfermedad. Physiol. Rev. [Internet]. Julio de 2010 [citado 9 de octubre de 2022]; 90(3): 859–904. Disponible en: doi:10.1152/physrev.00045.2009
24. Trébol Balerdi M. La microbiota intestinal como órgano metabólico y sus interacciones con la dieta [Tesis de Grado en medicina] Lejona, España: UPV/EHU; 2019. [Internet].
25. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. Surg Clin North Am. [Internet]. 16 de noviembre de 2019 [citado 9 de octubre de 2022]; 99(6): 1051-1062. Disponible en: doi:10.1016/j.suc.2019.08.00
26. González Del Pozo P. Enfermedad inflamatoria intestinal: patogenia e interacción con el ambiente [Tesis de Grado en medicina] Santander, España: Universidad de Cantabria; 2019. [Internet].

27. Figueroa C, Lubsacher J, Ibañez P, Quera R, Kronberg U, Simian D, Flores L. Algoritmos de tratamiento de la colitis ulcerosa desde una experiencia local [Internet]. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2018; 29(5): 570-579
28. Espinoza R, Quera R, Meyer L, Rivera D. Trasplante de microbiota fecal: primer caso reportado en Chile y revisión de la literatura. *Rev Chilena Infectol*. [Internet]. 20 de junio de 2014 [citado 9 de octubre de 2022]; 31(4): 477-482. Disponible en: doi:10.4067/S0716-10182014000400016
29. Hamilton M, Weingarden A, Sadowsky M, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. [Internet]. 31 de enero de 2012 [citado 9 de octubre de 2022]; 107(5):761-767. Disponible en: doi:10.1038/ajg.2011.482A
30. Borody T, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am*. [Internet]. Diciembre de 2012 [citado 9 de octubre de 2022]; 41(4): 781-803. doi: 10.1016/j.gtc.2012.08.008.
31. Bennet J, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet*. [Internet]. 21 de enero de 1989 [citado 9 de octubre de 2022]; 1(8630): 164. Disponible en: doi: 10.1016/s0140-6736(89)91183-5.
32. Hernández R, Méndez S, Mendoza C, Cuevas A. Fundamentos de Investigación. [Internet]. Primera Edición. México. Mc Grill, 2020.
33. Franken Morales SS, García Orrego AM. Guía diagnóstica y terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev.méd.sinerg*. [Internet]. 1 de septiembre de 2021 [citado 1 de junio de 2023]; 6(9): e713. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/713>
34. Biazzo, M. and Gabriele, D. "Fecal Microbiota Transplantation as New Therapeutic Avenue for Human Diseases." *Journal of clinical medicine* [Internet]. Julio

2022. [citado 9 de mayo de 2023] 11,14 4119. Disponible en: doi:10.3390/jcm11144119
35. Muluneh Ademe. “Benefits of fecal microbiota transplantation: A comprehensive review.” *The Journal of Infection in developing countries*. [Internet]. Julio 2020 [citado 16 de junio de 2022] 14(10):1074-1080. Disponible en: doi:10.3855/jidc.12780
36. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, *et al*. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2019;68(12):2111-2121. doi:10.1136/gutjnl-2019-319548
37. Hirsch BE, Saraiya N, Poole S, *et al*. Effectiveness of fecal-derived microbiota transfer using orally administered capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Infect Dis*. 2015;15:191. doi:10.1186/s12879-015-0916-4
38. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, *et al*. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017;5(1):10. doi:10.1186/s40168-016-0225-7.
39. Paramsothy S, Borody TJ, Lin E, *et al*. Donor recruitment for fecal microbiota transplantation. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(7):1600-1606. doi:10.1097/MIB.0000000000000391
40. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, *et al*. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(9):609-616. doi:10.7326/M16-0271
41. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, *et al*. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet*. 2007 May;39(5):596-604. doi: 10.1038/ng2032. PubMed PMID: 17435756.

42. Sørensen SJ, Bailey M, Hansen LH, Kroer N, Wuertz S. Studying plasmid horizontal transfer in situ: a critical review. *Nat Rev Microbiol.* 2005 Dec;3(12):700-10. doi: 10.1038/nrmicro1232. PubMed PMID: 16261181.
43. Rasko DA, Sperandio V. Anti-virulence strategies to combat bacteria-mediated disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Jul;9(7):117-28. doi: 10.1038/nrd3013. PubMed PMID: 20562859.
44. Kolenbrander PE, Palmer RJ Jr, Rickard AH, Jakubovics NS, Chalmers NI, Diaz PI. Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontol 2000.* 2006;42:47-79. doi: 10.1111/j.1600-0757.2006.00187.x. PubMed PMID: 16836843.
45. Murphy TF. *Haemophilus* species, including *Haemophilus influenzae*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014. p. 2564-75.
46. Xu J, Chen H, Li S, Wang Y, Yin J, Zhang X, *et al.* Dynamic alterations in the gut microbiota of collagen-induced arthritis rats following the administration of Fangfeng Tongsheng tablet. *Front Microbiol.* 2020;11:1697.
47. O'Callaghan A, van Sinderen D. Bifidobacteria and their role as members of the human gut microbiota. *Front Microbiol.* 2016;7:925.
48. Miquel S, Martín R, Rossi O, Bermúdez-Humarán LG, Chatel JM, Sokol H, *et al.* *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol.* 2013;16(3):255-61.
49. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, *et al.* *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(43):16731-6.

50. Knoop KA, Kumar N, Butler BR, Sakthivel SK, Taylor RT, Nochi T, *et al.* RANKL is necessary and sufficient to initiate development of antigen-sampling M cells in the intestinal epithelium. *J Immunol.* 2009;183(9):5738-47.
51. Weaver CT, Elson CO, Fouser LA, Kolls JK. The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin. *Annu Rev Pathol.* 2013;8:477-512.
52. Rehfeld JF. CCK—From Local Gut Hormone to Ubiquitous Messenger. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:47. doi: 10.3389/fendo.2017.00047. PMID: 28386217; PMCID: PMC5368952.
53. Xiao F, Wang K, Yan Y, *et al.* Secretin in gastrointestinal physiology and pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:529292. doi: 10.3389/fendo.2020.529292. PMID: 33362557; PMCID: PMC7764917
54. Scoville DH, Sato T, He XC, Li L. Current view: intestinal stem cells and signaling. *Gastroenterology.* 2008;134(3):849-864. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.075. PMID: 18325387; PMCID: PMC2575062
55. Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, *et al.* Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *J Clin Invest.* 2008;118(4):1311-1321. doi:10.1172/JCI34261
56. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-e50.
57. Doi AM, Pignatari ACC. Fungemia caused by *Candida* species and yeasts other than *Candida albicans*: a 10-year survey of fungemia in a Brazilian tertiary care hospital. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2015;48(2):159-64
58. Gänzle MG. Lactic metabolism revisited: metabolism of lactic acid bacteria in food fermentations and food spoilage. *Curr Opin Food Sci.* 2015;2:106-17.

59. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:71-109.
60. Vignali DA, Kuchroo VK. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat Immunol.* 2012;13(8):722-8.
61. Weaver CT, Elson CO, Fouser LA, Kolls JK. The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin. *Annu Rev Pathol.* 2013;8:477-512.
62. Langowski JL, Zhang X, Wu L, Mattson JD, Chen T, Smith K, *et al.* IL-23 promotes tumour incidence and growth. *Nature.* 2006;442(7101):461-5.
63. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol.* 2004;75(2):163-89.
64. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology.* 9th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
65. Chien YH, Meyer C, Bonneville M. $\gamma\delta$ T cells: First line of defense and beyond. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:121-155.
66. Massagué J. TGF- β signaling: Receptors, transducers, and Mad proteins. *Cell.* 1996;85(7):947-950.
67. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157(1):121-141.
68. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36(5):305-312.
69. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, *et al.* Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013;155(7):1451-1463.

70. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, *et al.* Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011;105(5):755-764.
71. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, *et al.* Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(38):16050-16055.
72. Round JL, Lee SM, Li J, *et al.* The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science.* 2011;332(6032):974-977.
73. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, *et al.* *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(43):16731-16736.
74. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, *et al.* Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1260-1267.
75. Franken MSS, García OAM. Guía diagnóstica y terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Médica Sinergia.* 2021;6(09).
76. Jiménez-Badilla I, Rodríguez-González MJ, Camacho-Mora Z, Quesada-Gómez C. Clostridioides (*Clostridium*) *difficile* infections in a geriatric hospital in Costa Rica. *Rev Cienc Salud.* 2021;19(2):55-61.
77. Baunwall SMD, Lee MM, Eriksen MK, Mullish BH, Marchesi JR, Dahlerup JF, Hvas CL. Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: An updated systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100642. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100642

78. Tan XY, Xie YJ, Liu XL, Li XY, Jia B. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(1):50-60. DOI: 10.1111/jgh.14873.
79. Caldeira LdF, Borba HH, Tonin FS, Wiens A, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0238910. DOI: 10.1371/journal.pone.0238910.
80. Tariq R, Pardi DS, Tosh PK, Walker RC, Razonable RR, Khanna S. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection reduces recurrent urinary tract infection frequency. *Clin Infect Dis*. 2017;65(10):1745-1747. PMID: 29020210. DOI: 10.1093/cid/cix618

CAPÍTULO VII: ANEXOS

7.1. Clasificación de la información según nivel de evidencia.

Tabla 10 Niveles de evidencia según Sacket.

Autor-Revista-Año	Re	Título del artículo	Tipo de Estudio	Nivel de Evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Limas L, Vargas C, Villabuenena D, Ramírez L. Revista Colombiana de Gastroenterología /2020.	1	Trasplante de microbiota fecal: Una Revisión	Revisión Bibliográfica	5	NA	Se realizó una búsqueda de la literatura utilizando los siguientes términos DeCS (Descriptor en Ciencias de la Salud) y MeSH (Medical Subject Headings), así como palabras clave en la estrategia de búsqueda: disbiosis, microbiota fecal, trasplante de microbiota fecal, bacterioterapia, infección, Clostridium difficile.	Se observa la necesidad de estandarizar y aleatorizar ensayos controlados para calificar y cuantificar los riesgos del TMF. Este procedimiento terapéutico, económicamente accesible, sencillo y validado con evidencia científica, abre el panorama de investigación en otras enfermedades del ser humano, tanto digestiva como extradigestiva, que representan altos costos sanitarios, reingresos, estancias hospitalarias prolongadas y morbilidad elevada.

Katsuyoshi Matsuo ka, Taylor & Francis Group on behalf of the Japanese Society of Clinical Immunology/2020	2	Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis	Revisión bibliográfica	5	NA	<p>En este informe, uno de los autores, el propio Dr. Justin D. Bennet, recibió FMT por enema para su UC continuamente activa. Sus síntomas desaparecieron por primera vez en sus 11 años. La historia de la enfermedad sin ningún medicamento y ausencia de inflamación activa se confirmó en la colonoscopia. En 2003, Borody et al. [12] informó que seis pacientes con CU fueron tratados con FMT, todos quienes mejoraron los síntomas. Kump et al. [13] también informó que los seis pacientes con CU que se sometieron a FMT mostraron una mejoría clínica dentro de 2 semanas, pero ninguno logró la remisión.</p>	<p>Se ha demostrado que FMT es eficaz para la CU en 3 de 4 ECA. Dados estos resultados, TMF tiene el potencial convertirse en una terapia eficaz para la CU. Pero, la optimización del método de administración, la selección de donantes, frecuencia, etc. es necesario. El procedimiento es engorroso y puede ser necesario simplificar el procedimiento encapsulando las heces. La indicación para TMF en pacientes con CU no se ha determinado. Se ha informado que ciertas bacterias son asociadas con los efectos de FMT, por ejemplo, en el estudio FOCUS, <i>Barnesiella</i> spp, <i>Parabacteroides</i> spp, grupo IV de <i>Clostridium</i> y <i>Ruminococcus</i> spp correlacionado con la remisión. En el estudio de Costello <i>et al.</i>, un aumento de <i>Archaea</i> <i>Methanobrevibacter Smithii</i> se correlacionó con el efecto de FMT. Por lo tanto, no se han obtenido resultados consistentes en términos de bacterias que pueden predecir el efecto terapéutico de FMT. La selección de pacientes para quienes el TMF es efectivo es un tema importante en el futuro. El resultado a largo plazo está mal definido y no está claro si TMF es una mejora transitoria o una mejoría en la etiología subyacente. A largo plazo también se debe verificar la seguridad.</p>
--	---	---	------------------------	---	----	--	--

Params othy <i>et al.</i> Journal of Crohn's and Colitis/ 2017.	3	Trasplante de microbiota fecal para la enfermedad inflamatoria intestinal: revisión sistemática y metanálisis	Revisión Bibliográfica	1A	NA	Se realizó una revisión sistemática hasta enero de 2017. Se excluyeron los estudios si los pacientes tenían coinfección o si los datos se agruparon en subtipos de enfermedades (colitis ulcerosa [CU], enfermedad de Crohn [EC], reservoritis). La remisión clínica se estableció como resultado primario. Los tamaños del efecto agrupados y los intervalos de confianza del 95% se obtuvieron mediante el modelo de efectos aleatorios.	El FMT parece eficaz en la inducción de la remisión de la CU, pero la durabilidad y la seguridad a largo plazo siguen sin estar claras. Se necesitan estudios controlados adicionales bien diseñados de FMT en la EII, especialmente en EC y reservoritis.
--	---	---	------------------------	----	----	--	--

Wang <i>et al.</i> Science Direct/2018	4	Fecal microbiota transplantation: Review and update	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión de artículos científicos.	<p>A pesar de la eficacia y seguridad clínicamente evidentes de TMF, los médicos y los investigadores se ven obligados a encontrar sustitutos para TMF debido al riesgo de transmisión de enfermedades entre el donante y el receptor, la aceptación de los pacientes, resultados indeseables y los impactos inciertos en el sistema inmunitario del receptor. Además de la estandarización de selección de donantes y protocolos claros para eventos adversos monitoreo, se debe establecer un registro de FMT para recopilar datos a largo plazo y seguimiento de resultados y complicaciones. Además, hemos ganado mucho conocimiento sobre el población bacteriana en el intestino humano durante los últimos pocos años; sin embargo, poco se sabe sobre el virus o hongos composición en el intestino e incluso la función de intestino bacterias Además, otra incertidumbre de FMT es la composición altamente dinámica de la microbiota viva, que es sensible a factores externos como la dieta y los medicamentos. En consecuencia, la investigación futura debe centrarse en identificar la microbiota intestinal, definiendo su función, y además manipular la microbiota intestinal con mayor precisión. En los próximos años, esperamos FMT personalizado para diferentes pacientes y condiciones de acuerdo a variado anfitrión y genotipos/fenotipos de enfermedades.</p>
--	---	---	------------------------	---	----	------------------------------------	--

<p>Staley <i>et al.</i>/Archives of Medical Research /2017</p>	<p>5</p>	<p>Contemporary Applications of Fecal Microbiota Transplantation to Treat Intestinal Diseases in Humans</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>5</p>	<p>NA</p>	<p>revisión bibliográfica</p>	<p>El uso generalizado y el mal uso de los antibióticos ha provocado un aumento en patógenos resistentes a los antibióticos que requieren nuevas opciones terapéuticas para tratar infecciones recurrentes, microbiota fecal. El trasplante es ahora un tratamiento alternativo bien establecido para R-ICD y ha demostrado ser una promesa significativa para tratar una variedad de otras enfermedades asociadas con, o afectadas por, la microbiota intestinal. Secuenciación de última generación y Los enfoques multiómicos están proporcionando rápidamente nuevos conocimientos en los mecanismos y características que afectan el éxito de FMT. Estos métodos se pueden aprovechar para determinar formas de mejorar las preparaciones de microbiota necesarias para TMF y métodos de administración que conducen a una eficacia aún mayor a dosis más bajas. Además, los modelos animales sugieren un uso ampliado de TMF para tratar una amplia gama de síndromes y enfermedades. Esta tecnología no es una panacea, y el ser humano</p> <p>Los ensayos serán vitales para establecer la eficacia de FMT para tratar estas enfermedades, y hasta que el valor del método sea probado y los riesgos son entendidos, la promesa de esta terapia no debe ser exagerada</p>
--	----------	---	-------------------------------	----------	-----------	-------------------------------	---

Antushevich, Clínica Química Acta 503/2019	6	Fecal microbiota transplantation in disease therapy	Revisión bibliográfica	5	NA	Este artículo de revisión presenta los resultados de estudios sobre el impacto de FMT en el aumento de peso, la respuesta inmunológica y el tratamiento de enfermedades neurológicas, gastrointestinales y cáncer. También se describe el procedimiento de trasplante de microbiota fecal y los posibles efectos secundarios que pueden aparecer en los receptores de FMT.	Con base en los datos de la literatura presentados, se puede concluir que el trasplante de microbiota fecal en general es un procedimiento terapéutico seguro y tiene un efecto de recuperación en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales causadas por la actividad de microorganismos patógenos o condicionalmente patógenos y puede ser útil durante neurológicos y terapias contra el cáncer. Los efectos secundarios de FMT se relacionan principalmente con el análisis inexacto del material fecal del donante y la exacerbación de enfermedades crónicas en el receptor.
--	---	---	------------------------	---	----	--	--

Naranjo <i>et al.</i> Knouledge E./ 2021	7	Disbiosis y Permeabilidad Intestinal: Causas y Efectos de Alterar la Flora Intestinal Normal	Revisión Bibliográfica	5	NA	revisión bibliográfica sistemática en los buscadores: LILACS, CINAHL, COCHRANE, EBSICO, MEDLINE, SCIELO, SCOPUS y PUBMED, usando términos como microbiota, disbiosis, alteración de la flora intestinal, entre otros.	La disbiosis o disbacteriosis tiene una gran importancia en el ser humano, ya que su alteración provoca un sinnúmero de cambios, llegando incluso a alterar su funcionamiento normal, ocasionando patologías, que a simple vista se descartarían como consecuencia de la alteración de la flora bacteriana.
--	---	---	------------------------	---	----	---	---

Khana <i>et al.</i> Microbiome/2017	8	Changes in microbial ecology and after fecal microbiota transplantation for recurrent <i>C. difficile</i> infection affected by underlying inflammatory and bowel disease	RS con homogeneidad de estudios de casos y controles	4	38	En este estudio, investigamos los cambios en la microbiota intestinal después de TMF en 38 pacientes con ICD con o sin EII subyacente.	TMF conduce a un cambio significativo en la diversidad microbiana en pacientes con ICD recurrente y completo resolución de los síntomas. El tipo de donante de heces (relacionado o no) y el grado de injerto no son la clave para tratamiento exitoso de ICD por TMF. Sin embargo, los pacientes con ICD con EII tienen una mayor proporción de la comunidad original después de TMF y falta de mejoría de sus síntomas de EII y aumento de episodios de ICD en el seguimiento a largo plazo
-------------------------------------	---	---	--	---	----	--	---

Costello <i>et al.</i> JAMA /2019	9	Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis A Randomized Clinical Trial	Ensayo clínico aleatorizado	1B	73	Entre junio de 2013 y junio de 2016 se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de FMT en el que participaron 73 pacientes con CU activa en 3 centros australianos. Los participantes fueron seguidos durante 12 meses hasta junio de 2017. Todos los participantes tenían 18 años o más y dieron su consentimiento informado por escrito. El comité de ética de cada sitio aprobó los protocolos.	En este estudio preliminar de adultos con CU leve a moderada, el tratamiento de 1 semana con TMF de donante preparado anaeróbicamente en comparación con TMF autólogo resultó en una mayor probabilidad de remisión a las 8 semanas. Se necesita más investigación para evaluar el mantenimiento a largo plazo de la remisión y la seguridad.
---	---	--	-----------------------------	----	----	---	---

Anand <i>et al.</i> Dig Dis Sci/201 7	1 0	Efecto del enveje cimien to sobre la compo sición de la micro biota fecal en donant es para FMT y su impact o en los resulta dos clínico s	Estudi o prospe ctivo observ aciona l	2	28	Este estudio prospectivo aprobado por el IRB reclutó a donantes que se consideraron sanos para FMT después de un cuidadoso y detallado protocolo perinstitucional de detección de enfermedades infecciosas. El estudio se llevó a cabo entre enero de 2011 y octubre de 2014. Las muestras fecales se procesaron y analizaron mediante secuenciación del gen 16S rRNA. Se analizaron las diferencias en la abundancia relativa y la diversidad de la microbiota fecal del donante en donantes mayores y menores de 60 años. También se evaluó el efecto de la microbiota fecal de donantes de diferentes grupos de edad sobre la eficacia de FMT.	Estas observaciones sugieren que el envejecimiento de los donantes sanos se asocia con alteraciones en la composición del microbioma fecal sin cambios en la diversidad microbiana general. Estos cambios no parecen afectar a la clínica.
---	--------	--	---	---	----	---	--

Mintz <i>et al.</i> PLoS ONE/2018	11	Longitudinal microbiome analysis of single donor fecal microbiota transplantation in patients with recurrent Clostridium difficile infection and/or ulcerative colitis.	revisión bibliográfica	5	NA	La secuenciación del gen del ARN ribosómico (ARNr) V3V4 Illumina 16S se realizó en las muestras fecales del receptor preTMF, 1 semana después del FMT y 3 meses después del FMT junto con aquellas recogidos de los donantes sanos. Se utilizaron modelos mixtos lineales ajustados para examinar la efectos del grupo (solo ICD, ICD + CU, solo CU), momento de TMF (donante, pre-TMF, 1 semana post-TMF, 3 meses post-TMF) e interacciones de primer orden Grupo*TMF en la diversidad y	Los resultados de este estudio piloto sugieren que los desequilibrios microbianos en los receptores de ICD + UC se parecen más a los de los receptores de solo ICD que a los de solo UC.
--------------------------------------	----	---	------------------------	---	----	---	--

Michailidis <i>et al.</i> Annals of Gastroenterology/2021	1 2	Eventos adversos del trasplante de microbiota fecal: un metanálisis de estudios de alta calidad.	Metaanálisis	1A	NA	Los estudios se seleccionaron en base a criterios de exclusión predefinidos y se evaluó su calidad. En el análisis final sólo se incluyeron estudios prospectivos, aleatorizados y controlados de alta calidad. Se extrajeron datos sobre datos demográficos, EA, indicación, método de administración y duración del seguimiento.	Según los estudios seleccionados, la tasa de EA de TMF es del 39,3 %, y la mayoría de los EA son leves y autolimitados. SAE fueron poco comunes en 5.3%, y muchos solo posiblemente estaban relacionados con el TMF. El cumplimiento de los informes estandarizados de EA, así como de estudios y registros longitudinales, ayudará a aclarar aún más la seguridad de TMF en el futuro.
--	--------	--	--------------	----	----	--	---

<p>Quaranta <i>et al.</i> BioMed Research International/2022</p>	<p>13</p>	<p>“Bacterial Consortium”: A Potential Evolution of Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Clostridioides difficile Infection</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>5</p>	<p>3</p>	<p>Se reclutaron tres donantes (una mujer de 45 años, una mujer de 42 años y un hombre de 43 años) basándose en su historial médico y clínico. Se analizaron las muestras fecales relativas para excluir la presencia de productores de toxina A/B de <i>C. difficile</i> (Liaison, DiaSorin Spa, Saluggia VC, Italia) y patógenos intestinales como <i>Salmonella</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Yersinia</i> enterocolitica, protozoos y helmintos. También se excluyó la presencia de <i>Enterococos</i> resistentes a vancomicina (VRE), <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina (MRSA) y bacterias Gram negativas multirresistentes (MDR) mediante un ensayo cultural. Además, se realizaron ensayos de RT-PCR Allplex™ Gastrointestinal Panel Assays (Seegene, Corea del Sur) para la detección e identificación exhaustiva de 25 patógenos gastrointestinales (virus, bacterias, toxinas y parásitos) con el fin de declarar las heces "libres de</p>	<p>Este estudio muestra algunos límites, especialmente el número restringido de pacientes reclutados, pero el objetivo principal de este estudio piloto exploratorio fue el desarrollo de eficaces alternativa a FMT. Nuestra futura propuesta será matricularse más pacientes para ampliar esta opción terapéutica no sólo a la ICD sino también a otros trastornos gastrointestinales. En la era de la medicina personalizada, “Bacterial Consortium”, apoyado por la culturómica y la metagenómica, podría ser un opción revolucionaria para tratar pacientes con disbiosis intestinal y, con suerte, trastornos extraintestinales</p>
--	-----------	--	-------------------------------	----------	----------	--	---

						patógenos" y adecuadas para la infusión.	
--	--	--	--	--	--	--	--

Zheng <i>et al.</i> World Journal of Gastroenterology/ 2022	14	Trasplante de microbiota fecal en las enfermedades metabólicas: estado actual y perspectivas	Revisión bibliográfica	5	NA	En esta revisión, nos centramos en los principales mecanismos y deficiencias de FMT y exploramos el diseño óptimo de la investigación de FMT, especialmente en el campo de las enfermedades cardiometabólicas.	El TMF de donante puede restaurar la función microbiana intestinal y mejorar los resultados clínicos. Por lo tanto, para mejorar el tratamiento clínico de la ICD recurrente, se necesitan técnicas de TMF más estandarizadas. Los rápidos avances en bioinformática y moléculas no dirigidas han hecho posible analizar en detalle los posibles mecanismos de acción de TMF
---	----	--	------------------------	---	----	--	--

Wang <i>et al.</i> Frontiers in Microbiology/2022	1 5	Tendencias de investigación global y puntos críticos del trasplante de microbiota fecal.	Revisión bibliográfica	5	NA	Se realizaron búsquedas en la colección principal de Web of Science hasta el 10 de mayo de 2022 y, finalmente, solo se incluyeron artículos y artículos de revisión sobre FMT. Para el análisis y visualización de datos se utilizaron CiteSpace 5.8.R3, VOSviewer 1.6.18, Scimago Graphica y Microsoft Office Excel 2019. Los resultados incluyeron características de publicación, análisis de coautoría, análisis de cocitación, análisis de coocurrencia y análisis de ráfaga.	Se espera que este análisis bibliométrico proporcione una perspectiva general para FMT. FMT ha ganado cada vez más atención e interés, hay muchos puntos críticos en este campo, lo que puede ayudar a los investigadores a explorar nuevas direcciones para futuras investigaciones.
--	--------	--	------------------------	---	----	--	---

Duvallet <i>et al.</i> PLoS ONE/20 19	1 6	Frame work for ration al donor selecti on in fecal micro biota transpl ant clínica l trials.	Revisi ón biblio gráfic a	5	NA	<p>Procesamiento de datos del microbioma (estudios de casos de EII) Los archivos de datos brutos en formato fasta se descargaron del Europea Nucleótido Archive utilizando los siguientes números de acceso: Jacob et al. 2017 [38], PRJNA388210; Royal et al. 2018 [37], PRJNA380944; y Camp et al. 2018 [36], PRJEB11841. Todos los datos se procesaron utilizando QIIME 2 (v. 2018.6.0, [66]). En resumen, los datos se importaron a QIIME 2 como datos de lectura emparejada (Camp et al. 2018 [36]; Jacob et al. 2017 [38]) o de una sola lectura (Royal et al. 2018 [37]), se filtraron según la calidad de la secuencia con 'quality-filter q-score' y se denoised con deblur utilizando 'deblur denoise-16S'[67]. Las secuencias representativas se asignaron taxonomía utilizando 'feature-classifier classifysklearn' con el clasificador Naive Bayes entrenado en GreenGenes proporcionado por QIIME 2 (gg-13-8-</p>	<p>Modelamos diferentes diseños y resultados de ensayos clínicos de FMT al variar el número total de pacientes en el ensayo y el porcentaje de respondedores a FMT (es decir, el número de pacientes que seleccionamos del grupo original de "casos" en relación con los pacientes originales de "control", para modelar respondedores y no respondedores a FMT). Para cada uno de estos diseños, se submuestra el número correcto de muestras de casos para representar a los respondedores a FMT y muestras de control para representar a los no respondedores a partir de los conjuntos de datos originales. Identificamos géneros significativamente abundantes de manera diferencial con la función 'kruskalwallis' de scipy.stats.mstats (scipy v. 1.1.0) como géneros con $q < 0.05$ después de la corrección de múltiples pruebas de hipótesis con la función 'multipletests' (método = 'fdr_bh') del paquete statsmodels.sandbox.stats.multicomp (statsmodels v. 0.9.0). Luego contamos cuántos de los principales géneros identificados a través de la clasificación de señal-ruido se identificaron como significativamente diferentes como un indicador de la potencia para detectar efectos.</p>
--	--------	---	---------------------------------------	---	----	---	---

					<p>99-nb-classifier.qza) [68]. Todos los datos se exportaron en formato de tabulación y se analizaron en Python 2.7.6. Convertimos las cuentas de lecturas en crudo a abundancias relativas dividiendo cada valor por el total de lecturas por muestra, y colapsamos las ASV al nivel de género sumando sus respectivas abundancias relativas.</p>	
--	--	--	--	--	--	--

Baunwall <i>et al.</i> EClinicalMedicine/ 2020	7 7	Trasplante de microbiota fecal para la infección recurrente por <i>Clostridium difficile</i> : revisión sistemática y metanálisis actualizados	Metaanálisis	1A	NA	En esta revisión sistemática y metanálisis actualizados, buscamos en PubMed, Scopus, Embase, Web of Science, Clinical Key y Svemed+ bibliografía sobre FMT publicada en inglés hasta el 11 de noviembre de 2019. Incluyó ensayos observacionales y clínicos con o sin comparadores de antibióticos y excluyó los estudios con menos de 8 semanas de seguimiento y menos de 15 pacientes. El resultado primario fue el resultado clínico en la semana 8. Extrajimos exhaustivamente los datos del paciente y del procedimiento. En un metanálisis de efectos aleatorios, estimamos el efecto clínico para el TMF único o repetido, diferentes métodos de administración y en comparación con los antibióticos. La evidencia se calificó según los métodos Cochrane y grade.	De 1816 estudios evaluados, se incluyeron 45 estudios. El efecto clínico general en la semana 8 después de repetir el TMF (24 estudios, 1855 pacientes) fue del 91 % (IC del 95 %: 89,94 %, I2=53 %) y del 84 % (80,88 %, I2=86 %) de seguimiento. TMF único (43 estudios, 2937 pacientes). El parto mediante endoscopia gastrointestinal inferior fue superior a todos los demás métodos de parto, y repetir el FMT aumentó significativamente el efecto del tratamiento en la semana 8 (P<0,001). En comparación con la vancomicina, el número necesario a tratar (NNT) para repetir el FMT fue de 1,5 (1,3-1,9, P<0,001) y 2,9 (1,5-3,7, P=0,03) para FMT simple. Repetir FMT tuvo evidencia de alta calidad.
--	--------	--	--------------	----	----	--	--

Wendy Arce. ACTA ACADÉ MICA/20 20	1 8	Disbi osis intest inal: altera ción de la relaci ón mutu alista entre micr obiot a y siste ma inmu ne	revisi ón bibli ográf ica	5		Se realiza una revisión de los principales factores relacionados con esta enfermedad y las enfermedades crónicas asociadas. Por último, se menciona el uso de algunas terapias utilizadas en el tratamiento de esta enfermedad y algunas contradicciones.	Se realiza una revisión de los principales factores relacionados con esta enfermedad y las enfermedades crónicas asociadas. Por último, se menciona el uso de algunas terapias utilizadas en el tratamiento de esta enfermedad y algunas contradicciones.
--	--------	---	---------------------------------------	---	--	--	---

Chacón <i>et al.</i> Revista Médica Sinergia / 2021	1 9	Infección por <i>Clostridium difficile</i> y el papel del trasplante de microbiota fecal	Revisión Bibliográfica	5	NA	Para la elaboración de esta revisión bibliográfica, se revisaron diferentes artículos de los últimos 5 años en bases de datos como Uptodate, New England Journal of Medicine, Journal of association of medical microbiology and infectious disease of Canada y British Society of gastroenterology con el objetivo de tener una perspectiva amplia de varias entidades internacionales. Se utilizaron un total de 16 referencias bibliográficas	Se debe hacer un esfuerzo en implementar protocolos a nivel hospitalario en el manejo de pacientes con <i>Clostridium difficile</i> con el objetivo de prevenir la transmisión al resto de pacientes internados, estos protocolos se deben basar en un adecuado uso de medidas de aislamiento de contacto y en un adecuado programa de lavado de manos. Una vez que el clínico comprende lo anteriormente descrito será capaz de dar un manejo de esta patología y aún más importante una prevención de la forma más adecuada, con las bases científicas más recientes y en beneficio del paciente.
--	--------	---	---------------------------	---	----	--	--

Barrientos <i>et al.</i> Asociación Costarricense de Medicina Legal y Disciplinas Afines/ 2017.	20	Antibioticoterapia y nuevas terapias no farmacológicas en infecciones por <i>Clostridium difficile</i>	Revisión bibliográfica	5	NA	El objetivo de esta revisión es ofrecer información actualizada sobre la patogénesis y estrategias terapéuticas sobre el manejo de la infección por este patógeno	El uso irracional de antibióticos de amplio espectro ha sido una de las aristas de la infección por <i>Clostridium difficile</i> , que ha causado brotes en América del Norte, Europa y nuestro país. Este uso indiscriminado provoca una perturbación en la microflora intestinal dejándola indefensa contra patógenos oportunistas. Esto en ocasiones puede provocar un círculo continuo de infección por <i>Clostridium difficile</i> y su recurrencia, ya que tratamiento con antibióticos inhibe la restauración de la microbiota intestinal comensal. Por lo anterior es clara la necesidad de opciones terapéuticas alternativas y/o adyuvantes de la terapia usual con metronidazol y vancomicina para hacer frente a esta disyuntiva y evitar la recurrencia.
---	----	--	------------------------	---	----	---	--

Xi <i>et al.</i> Evidenc e-Based Comple mentary and Alternat ive Medicin e/2022	7 8	Una revisió n sistem ática y metan álisis de ensay os contro lados aleator ios de traspla nte de micro biota fecal para el tratam iento de la enfer medad inflam atoria intesti nal	Revisi ón biblio gráfic a	5	NA	Se buscaron artículos en inglés de ensayos controlados aleatorios en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase y Google Scholar (hasta el 8 de noviembre de 2021). Se utilizaron las bases de datos (“Fecal Microbiota Transplantation” OR “Microbiota Transplantation, Fecal” OR “Transplantation, Fecal Microbiota” OR “Bacteriotherapy” OR “Intestinal Microbiota Transfer”) Y (“IBD” OR “inflamatoria intestinal enfermedad” OR “Crohn(s) disease” OR “CD” OR “ulcerative colitis” OR “UC” OR “colitis”) para las combinaciones de palabras clave y comodines se realizaron búsquedas minuciosas para garantizar la integridad de los resultados de la búsqueda.	FMT es una terapia segura, eficaz y bien tolerada. Los estudios han encontrado que el trasplante de microbiota fecal fresca puede aumentar las tasas de remisión clínica. Sin embargo, se necesitan más ensayos controlados aleatorios y seguimientos a largo plazo para evaluar su eficacia y seguridad a largo plazo.
--	--------	---	---------------------------------------	---	----	--	---

Caldeira <i>et al.</i> PLoS ONE/ 2020	7 9	Fecal micro biota transpl antatio n in inflam mator y bowel diseas e patient s: A syste matic review and metaa nalysi s	Revisi ón biblio gráfic a	5	NA	Se realizaron búsquedas sistemáticas en PubMed, Scopus y Web of Science. La remisión clínica se consideró como el punto final principal. Se realizaron metaanálisis comparativos para los estudios controlados aleatorizados (modelo de Mantel-Haenszel, modelo de efectos aleatorios). Se realizaron metaanálisis de proporciones, teniendo en cuenta las tasas ponderadas informadas en los estudios de intervención, utilizando el modelo de efectos mixtos. También se realizaron análisis de subgrupos considerando el tipo de heces, el tipo de donante y el subtipo de enfermedad. Se realizaron metaanálisis acumulativos para evaluar las necesidades adicionales de evidencia.	Los análisis comparativos demostraron que el material fecal congelado de donantes universales puede estar relacionado con una mayor tasa de remisión clínica, especialmente para la enfermedad de Crohn.
---	--------	---	---------------------------------------	---	----	--	--

Nishida <i>et al.</i> Clinical Journal of Gastroenterology/2018	2 3	La microbiota intestinal en la patogenicidad de la enfermedad inflamatoria intestinal	Revisión bibliográfica	5	NA	En esta revisión, resumimos la literatura actual sobre el papel de la microbiota intestinal, la asociación entre la microbiota intestinal y la patogenicidad de la EII, y las posibles opciones terapéuticas para abordar la microbiota intestinal.	Con base en los datos clínicos, TMF es compatible en ensayos clínicos pero no en la práctica clínica. Se necesitan más estudios clínicos de alta calidad para optimizar el protocolo de TMF y determinar la eficacia de TMF en la EII y la seguridad a largo plazo en el futuro.
--	--------	---	------------------------	---	----	---	--

Martin Balerdi	2 4	La microbiota intestinal como órgano metabólico sus interacciones con la dieta	Trabajo final de grado	5	NA	<p>Después se realizó una búsqueda de artículos que relacionaran los conceptos de microbiota intestinal, microbioma gastrointestinal, dieta, metabolismo humano, probióticos, salud, comportamiento alimentario y ratones en la plataforma PubMed. Se utilizaron los siguientes términos MeSH: “diet” AND “intestinal microbiota” OR “gastrointestinal microbiome”, “diet” AND “intestinal microbiota” OR “gastrointestinal microbiome” AND “human metabolism”, “diet” AND “gastrointestinal microbiome” OR “intestinal microbiota” AND “health”, “probiotics” AND “intestinal microbiota” OR “gastrointestinal microbiome” AND “metabolism”, “intestinal microbiota” OR “gastrointestinal microbiome” AND “diet” AND “feeding behaviour” AND “mice”. Esta búsqueda se inició el 1 de septiembre de 2018 y se</p>	<p>La microbiota intestinal se puede considerar un órgano metabólico ya que está en comunicación constante con muchos de los sistemas de nuestro organismo, como son el sistema endocrino o el sistema inmunitario. Esta comunicación se establece a través de los metabolitos que produce la microbiota intestinal y que se diseminan por el sistema sanguíneo a todo el cuerpo. Cambiar la dieta es una actuación muy sencilla y económica que ayuda a mantener la homeostasis intestinal y previene la inflamación en las personas sanas.</p> <p>La suma de una dieta rica en fibra que promueva el crecimiento de la microbiota comensal, que favorece la homeostasis intestinal y un estado antiinflamatorio, y de probióticos de última generación que se adecuen a las necesidades individuales supondrá un nuevo abordaje terapéutico de muchas enfermedades y podría cambiar el futuro de la Medicina.</p> <p>De cara al futuro quedan muchas incógnitas por resolver: ¿Es posible crear alguna dieta más saludable que la mediterránea? ¿Es recomendable administrar probióticos a todos los pacientes cada vez que tomen un antibiótico? ¿Es más saludable que los niños estén en contacto con los microorganismos o que estén en un entorno más aséptico? ¿Es posible encontrar la composición ideal de la microbiota para un estado de salud óptimo y administrarla de manera efectiva?</p>
----------------	--------	--	------------------------	---	----	---	--

						<p>restringió a los artículos publicados en los últimos 10 años. Por un lado, se buscaron estudios en ratones relacionados con la dieta y el comportamiento alimentario y, por otro, estudios y revisiones en humanos relacionados con la dieta, el metabolismo humano, la salud y los probióticos. Por último, se incluyeron algunos artículos de las listas de referencias de los artículos mencionados anteriormente.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

Jiménez <i>et al.</i> Acta Medica Costarri cense/ 2022	7 6	Infecc iones por Clostri dioide s (Clost ridium) difficil e en un hospit al geriátr ico de Costa Rica	Estudi o de cohort es	2	141	Se realizó un estudio observacional retrospectivo con información demográfica y clínica de 141 pacientes admitidos en el Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología Dr. Raúl Blanco Cervantes de Costa Rica del 2015 al 2018, quienes presentaron una prueba inmunocromatográfica de detección de antígeno y/o toxinas de <i>C. difficile</i> positiva en heces diarreicas. Las variables continuas se compararon mediante una prueba de ANOVA, mientras que las categóricas, por una prueba exacta de Fisher. Los factores de riesgo para cada uno de los grupos se evaluaron por análisis univariante. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos con un 95% de confianza.	Este es el primer reporte epidemiológico de infección por <i>C. difficile</i> que describe a un grupo de pacientes geriátricos hospitalizados y sus factores de riesgo asociados, que pone en manifiesto un porcentaje importante de casos comunitarios y graves, lo que llama a establecer guías locales y grupos específicos para el tratamiento y prevención de dicha infección.
--	--------	---	--------------------------------	---	-----	--	---

Pablo González. Universidad de Cantabria/ 2019	26	Enfermedad inflamatoria intestinal: patogenia e interacción con el ambiente.	revisión bibliográfica	5	NA	Distintos motores de búsqueda.	<p>La EII es una enfermedad cuya etiología exacta aún permanece desconocida. Sin embargo, los nuevos avances parecen arrojar algo de luz sobre la patogenia de este cuadro, especialmente la influencia de ciertos factores ambientales (dieta occidental, tratamientos antibióticos...) sobre el organismo, que en último término desencadena la disbiosis, una alteración en la composición de la flora intestinal.</p> <p>Estos factores, actuando sobre un sustrato genético que genera un estado de susceptibilidad del hospedador, desencadenan una anormal interacción entre el sistema inmune y el resto de estructuras participantes de la relación simbiote huésped. En definitiva, origina una respuesta inflamatoria que se manifiesta en los distintos fenotipos del espectro de la EII, como CD y UC.</p> <p>La investigación sobre estos procesos parece clave a la hora de entender el desarrollo de la enfermedad, así como de su aplicación en novedosas terapias, que a pesar de todo a día de hoy siguen siendo insuficientes a la hora de establecer una solución definitiva para los pacientes que sufren esta enfermedad.</p> <p>Serán necesarias nuevas investigaciones para seguir avanzando en este campo durante los próximos años.</p>
--	----	--	------------------------	---	----	--------------------------------	--

<p>Figuerola <i>et al.</i> Revista Médica Clínica Las Condes</p>	<p>27</p>	<p>Algoritmos de tratamiento de la colitis ulcerosa desde una experiencia local</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>5</p>	<p>NA</p>	<p>Con el objetivo de uniformar el manejo de los pacientes tratados en un programa multidisciplinario para pacientes con EII se han diseñado algoritmos de tratamiento, considerando los objetivos terapéuticos, las distintas alternativas y los plazos sugeridos para evaluar la respuesta a las distintas estrategias. Cada una de ellas debe ser discutida en conjunto con el paciente, explicando los riesgos y beneficios de las mismas y acordando un plan de seguimiento que facilite la adherencia y el abordaje precoz de la falta de respuesta al tratamiento o de sus complicaciones.</p>	<p>El manejo actual de la CU implica un seguimiento adecuado que permita identificar precozmente la falta de respuesta a los tratamientos de manera de optimizar las terapias, incluso antes del brote clínico. Este seguimiento implica necesariamente contar con un trabajo multidisciplinario, coordinado y con el apoyo de enfermería que facilite la comunicación entre el paciente y el equipo médico. De esta manera se puede disminuir los tiempos de respuesta y de toma de decisiones para ajustar los medicamentos y cambiar las estrategias en el momento oportuno, mejorando la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con CU.</p>
--	-----------	---	-------------------------------	----------	-----------	---	---

Tariq <i>et al.</i> Clinical Infections Diseases/ 2017	80	Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection Reduces Recurrent Urinary Tract Infection Frequency	Reporte de casos	5	3	Recopilación de datos Registramos los datos demográficos de los pacientes, antecedentes de infección por Clostridioides difficile (ICD) y la frecuencia de infecciones del tracto urinario (ITU) durante 1 año antes y 1 año después del trasplante de microbiota fecal (FMT, por sus siglas en inglés). Además, recopilamos datos microbiológicos (microorganismos causantes y patrones de resistencia a los antibióticos) a partir de las muestras de orina positivas.	Aunque nuestros hallazgos están limitados por un tamaño de muestra pequeño y la falta de perfilado del microbioma, demostramos que el FMT puede disminuir la frecuencia de las ITU causadas por microorganismos multirresistentes a los antibióticos (MDRO, por sus siglas en inglés), posiblemente mediante la descolonización intestinal a través del restablecimiento de la resistencia a la colonización. Este efecto puede conducir a una reducción en el uso de antibióticos, la morbilidad y los costos. Se necesita un ensayo clínico prospectivo con un grupo de tratamiento no FMT de comparación, datos del microbioma y tipificación molecular de posibles patógenos presentes en las heces para investigar el papel del FMT en la erradicación de los MDROs intestinales y la reducción de las ITU recurrentes.
--	----	---	------------------	---	---	--	--

Hamilton <i>et al.</i> American Journal Of Gastroenterology/2012	29	Preparación congelada estandarizada para el trasplante de microbiota fecal para la infección recurrente por Clostridium difficile	Estudio Transversal	4	43	Reportamos la experiencia clínica con 43 pacientes consecutivos que fueron tratados con FMT por ICD recurrente desde el inicio de este programa en la Universidad de Minnesota. Durante este tiempo, simplificamos la identificación y la detección de donantes al pasar de donantes individuales identificados por el paciente a donantes voluntarios estándar. La preparación del material pasó de la sala de endoscopia a un proceso estandarizado en el laboratorio y, en última instancia, a almacenar material fecal procesado congelado que está listo para usar cuando sea necesario.	Varios pasos clave en la estandarización de la preparación del material del donante simplificaron significativamente la práctica clínica de FMT para ICD recurrente en pacientes que fallaron en la terapia con antibióticos.
--	----	---	---------------------	---	----	---	---

Borody <i>et al.</i> Gastroe nterol Clin/ 2012	3 0	Técnic as, aplica ciones y proble mas de traspla nte de micro biota fecal	Revi sión Bibli ográf ica	5	NA	Revisión de artículos de científicos de extraídos de motores de búsqueda: PubMed, Ebsc.	En resumen, el uso de TMF en varias condiciones ha abierto la puerta para comprender mejor los mecanismos contribuyentes de enfermedades previamente idiopáticas. Si algunas de las principales enfermedades, como el síndrome metabólico, la EII y algunas afecciones neurológicas y quizás autoinmunes, están causalmente vinculadas a una microbiota alterada, se puede anticipar que el TMF en sus diversas formas de administración tendrá un papel en la restauración de la microbiota intestinal terapéutica con mucha diferencia. -Alcanzar efectos a escala de toda la sociedad.
---	--------	--	---------------------------------------	---	----	---	--