

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE MEDICO  
CIRUJANO**

**TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL: UNA ALTERNATIVA  
PARA EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE INTESTINO  
IRRITABLE**

**AUTORA: PLASENCIA ALVAREZ LAURA CRISTINA**

**ASESOR: BARDALES ZUTA VICTOR HUGO**

**Trujillo-Perú  
2020**

## **Trasplante de microbiota fecal: Una alternativa para el tratamiento del síndrome de intestino irritable**

Víctor Bardales MD<sup>1</sup> | Laura Plasencia

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú

### **Correspondencia**

Laura Plasencia, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú

Email: [lpasenciaa2@upao.edu.pe](mailto:lpasenciaa2@upao.edu.pe)

### **Palabras clave**

Microbiota intestinal, síndrome de intestino irritable, trasplante de microbiota fecal

## RESUMEN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional crónico del tracto intestinal, caracterizado por dolor abdominal asociado a cambios en el hábito defecatorio, lo que genera un estado incapacitante para el paciente en grado variable. Asimismo, constituye un problema de salud pública infravalorado debido a ser un diagnóstico de exclusión.

Puesto que el tratamiento tradicional no ha mostrado resultados alentadores, se han estudiado diversos manejos terapéuticos. Entre ellos, el trasplante de microbiota fecal (TMF), una terapia innovadora que consiste en transferir las heces de una persona sana al tracto gastrointestinal de otro individuo con el objetivo de manipular las características de la microbiota del receptor. Si bien ha sido utilizado para tratar otras enfermedades infecciosas o metabólicas, no es hasta la última década que se viene investigando su aplicación en pacientes con síndrome de intestino irritable.

Lo atractivo de su mecanismo fisiopatológico, la sencillez del procedimiento y su bajo costo lo sitúan como un tratamiento prometedor. Al día de hoy, existen diversos ensayos clínicos que evalúan su beneficio en dicha patología, por ende el objetivo de esta investigación es resumir de una forma concisa y actualizada las indicaciones, metodología y seguridad del trasplante de microbiota fecal.

El presente estudio se llevó a cabo, buscando información en las distintas bases de datos como Pubmed, BVS, Medline, y Cochrane Library. La expresión de búsqueda fue: ((“irritable bowel syndrome”) AND (“microbiome” OR “gut microbiota” OR “microbiota transplantation” OR “fecal microbiota transplantation”)).

## 1. INTRODUCCION

El síndrome de intestino irritable (SII) es una de las patologías gastrointestinales más frecuentes, que afecta el 10%-20% de la población y constituye una carga socioeconómica significativa para la sociedad.<sup>1</sup> Se trata de un trastorno multifactorial que abarca una incorrecta activación inmunitaria, hipersensibilidad visceral, infecciones gastrointestinales previas y condiciones psicológicas.<sup>2,3</sup>

En los últimos años se ha prestado mayor atención al estudio de la microbiota intestinal, encontrándose evidencia de su rol en el desarrollo del SII,<sup>4,5</sup> pues estudios recientes han demostrado que la composición de la microbiota intestinal difiere entre los pacientes afectados y aquellos sanos.<sup>6-8</sup>

Aunque el trasplante de microbiota fecal (TMF) pueda parecer una técnica reciente, sus primeras prácticas remontan a la época de la China Imperial. Sin embargo, solo en los últimos 20 años ha originado interés y la actividad investigadora en este campo se ha multiplicado de forma exponencial.<sup>9</sup> El TMF se ha aplicado exitosamente en el manejo de enfermedades como la infección por *Clostridium difficile* (ICD), en la que se han alcanzado altas tasas de curación,<sup>10,11</sup> y en trastornos inmunitarios y metabólicos. No obstante, aún continúan ciertas discusiones acerca de la eficacia y seguridad a corto y largo plazo de esta opción de tratamiento en pacientes con SII.

## 2. DEFINIENDO SINDROME DE INTESTINO IRRITABLE

El SII es un trastorno funcional gastrointestinal crónico, caracterizado por dolor y alteración en el hábito defecatorio. Los síntomas pueden ser leves o moderados en algunos pacientes, pero a menudo son debilitantes en otros.<sup>12</sup> Su prevalencia es del 11% a nivel mundial, con un rango del 9% al 23%, siendo el 80% de sexo femenino, y causando un considerable impacto en la calidad de vida y en los costos de atención médica.<sup>13</sup> El

desarrollo de SII a menudo empieza en la infancia, sin embargo el pico de prevalencia se sitúa en la adultez temprana, con comienzo de los síntomas en pacientes menores de 45 años.<sup>14</sup>

Las manifestaciones clínicas comprenden dolor o distensión abdominal, sensación de evacuación incompleta, diarrea y constipación. El dolor está relacionado con la defecación, pues algunos pacientes presentan alivio al defecar, y otros experimentan empeoramiento al hacerlo. La dieta y el estrés emocional también suelen exacerbarlo.<sup>15</sup> Su diagnóstico es de descarte, al no encontrarse evidencia medica relevante en el examen laboratorial y de imágenes que demuestren otras enfermedades<sup>16</sup>; y su clasificación está basada en los criterios de Roma IV, donde se indican 4 subtipos en base al patrón de heces: SII con estreñimiento, SII con diarrea, SII con síntomas mixtos de estreñimiento y diarrea, y SII sin tipo. Dicha división fue realizada con el fin de mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.<sup>17</sup>

La falta de un esquema de eficacia óptima y la fisiopatogenia multifactorial son algunas de las razones por las cuales se ha intentado tratar esta condición con distintas intervenciones. El tratamiento nutricional incluye: alimentos bajos en FODMAPs, fibra, restricción de alimentos (café, alcohol, altos en grasa) y probióticos. Los grupos farmacológicos más utilizados son: antiespasmódicos, antidiarreicos, laxantes, antidepressivos, antibióticos y agentes serotoninérgicos. Asimismo, se han utilizado diferentes modalidades de terapias conductuales.<sup>18,19</sup>

### **3. FISIOPATOLOGIA DEL SINDROME DE INTESTINO IRRITABLE**

La fisiopatología del SII es compleja y está vinculada a la combinación de múltiples factores, incluyendo, disbiosis, activación del sistema inmune, hipersensibilidad visceral,

alteración del eje cerebro-intestinal, predisposición genética e intolerancia a los alimentos.

### **3.1 Alteración de la microbiota intestinal:**

La microbiota intestinal constituye un ecosistema de microorganismos, conformado por bacterias, hongos, virus y arqueas, los cuales mantienen una relación de simbiosis.<sup>20</sup> Estudios han demostrado la presencia de más de 2000 especies de bacterias y 93% de ellas provienen de las familias: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria y Actinobacteria.<sup>21</sup> Además de jugar un rol crucial en la regulación de la respuesta inmune y del eje cerebro-intestinal, también son importantes desde el punto de vista nutricional ya que participan en la depuración de toxinas provenientes de la dieta, síntesis de micronutrientes y fermentación de sustancias indigeribles.<sup>22-24</sup>

Bajo circunstancias normales la mucosa intestinal alberga un ecosistema bacteriano, el cual se conserva gracias a respuestas inmunitarias adecuadas, que mantienen la integridad de dicha barrera y la tolerancia entre los microorganismos comensales. Sin embargo, cuando esta se ve afectada por patógenos o cualquier agente que provoque una reacción inmunitaria, se produce un grado de inflamación que altera el ecosistema intestinal y cambia la composición de la microbiota.<sup>25</sup>

Recientes investigaciones han demostrado que el inicio de la sintomatología del SII (especialmente el SII con diarrea) puede estar precedido por episodios de gastroenteritis aguda, lo cual causaría una disbiosis, debido a un cambio anómalo de bacterias comensales por bacterias patógenas.<sup>26</sup> Los efectos beneficiosos de los probióticos respaldan la hipótesis de que la microbiota intestinal juega un rol importante en la fisiopatología del SII, de hecho en investigaciones con modelos roedores con SII

postinfeccioso, se demostró que su uso atenúa la hipertonicidad muscular y la hiperalgesia.<sup>27,28</sup>

En los últimos años se ha prestado mayor atención a la búsqueda de un perfil microbiano en pacientes con SII, sin embargo este concepto aún queda poco claro. En un estudio se indicó que las principales bacterias causantes de disbiosis en el SII, incluyen Firmicutes como *Bacillus* y *Ruminococcus gnavus*, proteobacterias como *Shigella* o *E. coli* y actinobacterias como *Bacteroides stercoris* y *Bifidubacterium*.<sup>29</sup>

### **3.2 Inflamación de la mucosa, activación inmunitaria e hipersensibilidad visceral:**

Numerosos estudios han demostrado que infecciones gastrointestinales previas producen inflamación de la mucosa intestinal en pacientes con SII, cuyo origen sería la activación del sistema inmunitario. De hecho, se ha señalado la presencia de eosinofilia colónica en pacientes con SII y espiroquetosis coexistente.<sup>30</sup> Asimismo se ha encontrado un incremento de mastocitos y linfocitos B en la mucosa intestinal, los cuales estimularían la liberación de citoquinas proinflamatorias. La ansiedad y depresión, presentes en la mayoría de pacientes con SII, también parecen estar involucradas en la liberación de estos mediadores.<sup>31</sup>

Por otro lado, el aumento de mediadores inflamatorios, como  $\text{TNF}\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-10, se han asociado con la aparición de hiperalgesia visceral.<sup>32</sup> Esta última, presente en el 33% a 90% de pacientes con SII, constituye una percepción aumentada de estímulos fisiológicos aplicados al intestino que se traducen en dolor abdominal. Su fisiopatología aun es poco clara al estar implicadas diversas etiologías, como factores inmunológicos y psicológicos, disbiosis, comunicación cerebro-intestinal y predisposición genética.<sup>25</sup>

### **3.3 Eje microbiota-intestino-cerebro:**

El cerebro, el intestino y su microbiota, y el sistema inmunitario, constituyen un sistema de comunicación, cuya alteración puede originar enfermedades gastrointestinales incluyendo el SII.<sup>12</sup> El cerebro, mediante el sistema nervioso autónomo (SNA) y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), controla algunas funciones fisiológicas, como la permeabilidad y motilidad intestinal, la respuesta inmune y la composición de la microbiota intestinal, las cuales suelen encontrarse alteradas en esta patología. A su vez, estas alteraciones pueden afectar la función cerebral, mediante circuitos reguladores.<sup>33</sup>

Es conocida la hipótesis que el SII constituye un trastorno primario del cerebro, el cual está implicado en la manifestación de síntomas somáticos.<sup>34</sup> Sin embargo, diversos estudios prospectivos han reportado que por lo menos en la mitad de los casos de SII, los síntomas gastrointestinales aparecen primero, seguidos de trastornos psicológicos, lo que demuestra que el cerebro e intestino actúan bidireccionalmente y cualquier alteración de ellos puede producir SII.<sup>35,36</sup> El estrés también puede alterar este eje, promoviendo la liberación de la hormona liberadora de corticotropina, la cual afecta el estado de ánimo, la sensibilidad visceral, la motilidad digestiva y la respuesta inflamatoria.<sup>37</sup>

## **4. TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL**

Gracias a evidencia sobre el rol de la microbiota en la generación de enfermedades, el trasplante de microbiota fecal (TMF) se ha convertido en un foco de investigación en biomedicina y medicina clínica.<sup>38</sup> No obstante, su historia remonta a la China del cuarto siglo, donde este procedimiento era conocido como “sopa amarilla” y usado en el tratamiento de diarrea severa.<sup>39</sup>

En las últimas décadas, el TMF ha sido utilizado en el tratamiento de ICD refractaria y recurrente, y de otras patologías.<sup>40</sup> Este consiste en la administración de una

suspensión de materia fecal fresca o congelada apropiadamente preparada de un donante sano hacia el tubo digestivo de un receptor con el objetivo de restablecer la microbiota intestinal normal y equilibrar el metabolismo gastrointestinal.<sup>41,42</sup>

El TMF trae consigo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos de donante a receptor, por lo tanto son necesarios test de screening que reduzcan dicho riesgo (Tabla 1). Las pruebas sanguíneas y de heces deben realizarse a los donantes dentro de las 4 semanas previas a la donación. Guías actuales sugieren realizar un cuestionario a los donantes, basado en su historia médica y estilo de vida, que ayude a identificar factores de riesgo.<sup>43</sup> Se sugiere que los parientes de primer grado por línea materna sean los donantes, ya que comparten mayor número de especies microbianas. Sin embargo también pueden serlo compañeros íntimos, amigos o voluntarios desconocidos.<sup>44</sup>

Desde el inicio de la práctica del TMF, se ha discutido acerca del uso de heces frescas o congeladas, pero ensayos clínicos y metaanálisis, han demostrado su misma eficacia en el tratamiento de ICD.<sup>45,46</sup>

La muestra de heces debe ser procesada en las primeras 6 horas posteriores a su donación. El volumen ideal de materia fecal aún no ha sido establecido, pero suelen usarse de 50 a 60g de heces para 250 a 300 ml de diluyente, respectivamente. El procedimiento inicia con la suspensión de heces en solución salina estéril, que luego se mezclan.<sup>47</sup> Las vías de administración incluyen colonoscopia, sigmoidoscopia flexible, enema rectal, píldoras orales, sonda nasogástrica o nasoduodenal, y gastroduodenoscopia.<sup>40,42</sup>

**TABLA 1. SCREENING PARA DONADORES DE HECES**

Test serológico	Examen de heces
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anticuerpos IgM contra VHA</li> <li>▪ Antígeno de superficie VHB</li> <li>▪ Anticuerpos anti VHC</li> <li>▪ ELISA para VIH</li> <li>▪ RPR para sífilis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PCR para toxina B de <i>Clostridium difficile</i></li> <li>▪ Cultivo para aislamiento de <i>Campylobacter</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i> y <i>Yersinia</i></li> <li>▪ Antígeno de <i>Helicobacter pylori</i></li> <li>▪ Examen de huevos y parásitos</li> <li>▪ Rotavirus</li> </ul>

Independientemente de la vía de administración, los pacientes sometidos a TMF deberán recibir educación acerca de esta terapia. Se aconseja que los receptores no hayan ingerido antibióticos durante las 12-48 horas previas.<sup>43</sup> La preparación es similar a cualquier procedimiento endoscópico, por lo que el intestino deberá estar libre de materia fecal contaminada para asegurar un injerto saludable.<sup>47</sup>

El TMF ha mostrado beneficios en desordenes gastrointestinales, como ICD refractaria,<sup>45,48</sup> enfermedad inflamatoria intestinal,<sup>49,50</sup> SII, cáncer colorrectal<sup>51</sup> y enfermedades hepáticas<sup>52</sup>; y en patologías extraintestinales, como síndrome metabólico, obesidad, enfermedad de Parkinson, autismo, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, distonía mioclónica, esclerosis múltiple, asma, artritis, entre otras.<sup>40</sup>

Los efectos adversos del TMF suelen ser leves y transitorios (Tabla 2). Los síntomas experimentados con más frecuencia son náuseas, vómitos, distensión abdominal y flatulencia. Las complicaciones son raras y suelen estar relacionadas con los riesgos de la endoscopia y sedación.<sup>41</sup> Asimismo, los pacientes inmunocomprometidos tienen mayor riesgo de desarrollar infección y sepsis. Cabe agregar que los pacientes con SII inmunodeficientes tienen riesgo de exacerbación de dicha enfermedad.<sup>53</sup> Los efectos a largo plazo son motivo de preocupación pues existe la teoría que pueda producir

**TABLA 2. EFECTOS ADVERSOS DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL**

<b>A corto plazo</b>	
<b>Leves</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dolor o distensión abdominal</li> <li>▪ Flatulencia</li> <li>▪ Estreñimiento</li> <li>▪ Diarrea</li> <li>▪ Náuseas y vómitos</li> <li>▪ Fiebre transitoria</li> </ul>	<b>Severos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Complicaciones de la endoscopia: perforación o sangrado</li> <li>▪ Complicación de la sedación: aspiración</li> <li>▪ Transmisión de microorganismos infecciosos</li> <li>▪ Neumonía</li> <li>▪ Exacerbación del SII</li> </ul>
<b>A largo plazo</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Transmisión de agentes infecciosos (ej. VIH, Hepatitis C)</li> <li>▪ Enfermedades crónicas inducidas por un cambio en la composición de la microbiota (ej. obesidad, diabetes, cáncer de colon, asma, autismo, aterosclerosis)</li> </ul>	

enfermedades crónicas por variación de la microbiota intestinal como: diabetes mellitus, obesidad, aterosclerosis y cáncer de colon, sin embargo no existe evidencia que la respalde.<sup>54</sup>

## **5. TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL PARA EL MANEJO DE SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE**

El síndrome de intestino irritable es una patología gastrointestinal muy frecuente y su fisiopatología aún sigue siendo estudiada. Cada vez se dispone de mayor evidencia que apunta al rol fundamental que juega la microbiota intestinal en el SII. Aunque aún no está definida la diversidad ideal de la microbiota fecal en un individuo sano, es conocido que hay una diferencia significativa con la de los pacientes que sufren SII. Por todo ello, su manipulación y, más concretamente el TMF, presenta en la actualidad un interés creciente debido a la eficacia que ha demostrado y a la miríada de posibilidades terapéuticas que ofrece. Puesto que el manejo tradicional del SII no ha mostrado resultados prometedores, numerosos investigadores han llevado a cabo diferentes tipos de estudio con la finalidad de determinar la eficacia y seguridad del TMF en el tratamiento de dicha patología (Tabla 3).

El TMF ofrece una atractiva solución terapéutica y sus ventajas obtenidas se fundamentan en que es un método factible, de bajo costo y viable. Sin embargo no se ha determinado su verdadera utilidad como primera línea de tratamiento en el SII. Hasta el presente, su eficacia ha sido demostrada gracias a resultados positivos en el alivio de síntomas gastrointestinales y psicológicos, en la restauración de la diversidad de la microbiota intestinal y en la calidad de vida de los pacientes.

A pesar que los ensayos clínicos realizados en los últimos años no son numerosos, se ha logrado analizar los efectos del TMF sobre la sintomatología del SII y su repercusión

en la calidad de vida de las personas. Esto ha sido posible mediante el uso de cuestionarios realizados a los pacientes después de ser sometidos a TMF, como son la escala de severidad del SII (IBSSS) y calidad de vida del SII (IBS-QoL).

En un estudio realizado en Noruega, donde se incluyeron a 13 pacientes, se mostró mejoría de los síntomas a las 3 semanas posteriores a la realización del TMF, cuyo efecto se mantuvo hasta los 7 meses. A su vez, se encontró relación significativa entre el alivio de los síntomas y la restauración de la microbiota intestinal.<sup>55</sup> Asimismo, en otro estudio desarrollado en Noruega, 90 participantes fueron asignados en dos grupos: en uno se utilizó TMF y en el otro, placebo. Los resultados a los 3 meses arrojaron mejoría clínica en 65% de los pacientes que recibieron TMF y en 43% de aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, a los 12 meses se produjo una reducción en dichos porcentajes, lo cual muestra que existe alivio de los síntomas a los 3 meses, pero este beneficio no se mantiene hasta el año después del tratamiento.<sup>56</sup> De dicho ensayo clínico, surgió otro estudio en el cual fue evaluada la calidad de vida de los pacientes posterior al TMF. Esto se llevó a cabo a través cuestionarios, mostrando un efecto positivo sobre la calidad de vida a los 6 meses, más no a los 12 meses.<sup>57</sup>

Otro aspecto importante que ha sido evaluado es el efecto del TMF en el control de los trastornos psicológicos presentes en la mayoría de pacientes con SII. En un estudio realizado en China se administró suspensiones de materia fecal a 30 pacientes con SII refractario, reflejando a los 3 meses una mejoría significativa de los síntomas gastrointestinales y mentales, como la depresión y ansiedad, y logrando un alivio sostenido hasta los 6 meses después del tratamiento.<sup>4</sup> De igual manera, mediante el uso de cuestionarios para la identificación de depresión y ansiedad (HAM-D, HAM-A, QIDS), se estudió la relación entre la diversidad de la microbiota fecal y los valores obtenidos de los cuestionarios, demostrando que el incremento de la variedad de la

microbiota puede mejorar los trastornos mentales independientemente de la mejoría de los síntomas gastrointestinales.<sup>58</sup> Otro ensayo clínico respalda esta idea, pues se encontró mejoría significativa de los síntomas psicológicos a las 4 semanas post-TMF.<sup>59</sup>

Aunque aún no ha sido definido el perfil ideal de la microbiota intestinal, distintas investigaciones han definido cuales son los microorganismos relacionados con mayores tasas de éxito del TMF. En un estudio de cohorte, las muestras de heces de 13 pacientes fueron analizadas post-TMF, encontrando que la mayor cantidad de *Akkermansia muciniphila* se asocia a una reducción del dolor abdominal.<sup>60</sup> Asimismo, mayores efectos beneficiosos han sido relacionados con la abundancia de *Methanobrevibacter* y *Akkermansia* en la microbiota intestinal de pacientes, a las 4 semanas de haberse realizado el TMF.<sup>4</sup> Las características de la microbiota del donante también puede influir en la eficacia de dicha terapia. De hecho, un ensayo clínico ha demostrado que la abundancia de *Bifidobacterium* en la microbiota fecal de los donantes, es un predictor positivo para el éxito del TMF. También se mostró que la cantidad de *Bifidobacterium* tiende a incrementar en las primeras 4 semanas en aquellos pacientes que respondieron bien al tratamiento. Estos datos sugieren que las heces de donantes ricas en *Bifidobacterium* pueden estimular el crecimiento de cepas menores en la microbiota del receptor, que antes del TMF eran indetectables y por ende, aumentar la diversidad microbiana después de dicho procedimiento.<sup>59</sup>

Por otro lado, existen investigaciones que no respaldan la eficacia del TMF en el control de los síntomas. En dos ensayos clínicos los resultados mostraron que el TMF no produjo mejoría significativa de los síntomas a las 12 semanas, comparado con el grupo que recibió placebo. Sin embargo, debido al tamaño de muestra reducido en ambos ensayos, se concluye que se necesitan estudios adicionales que ayuden a esclarecer los beneficios terapéuticos de dicho procedimiento en pacientes con SII.<sup>61,62</sup> Asimismo, otro

estudio realizado en Dinamarca, el cual incluyó 52 pacientes, señaló que el TMF produce cambios en la composición de la microbiota intestinal en pacientes con SII. De hecho, los participantes sometidos a TMF, presentaron mayor biodiversidad microbiana que aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, los que recibieron placebo tuvieron mejor respuesta clínica a los 3 meses, concluyendo que el manipular la microbiota intestinal no es suficiente para conseguir mejoría de los síntomas. Sin embargo se requieren estudios más amplios que comprueben estos datos.<sup>63</sup>

A la luz de los datos que se disponen, el TMF puede ser considerado una intervención segura. De hecho, en distintos estudios no se han reportado casos de efectos adversos.<sup>55,58-</sup>

<sup>60</sup> Mientras que en otros la mayoría de ellos fueron leves y transitorios, presentándose en el 7% al 35% de los participantes. Estos son diarrea, distensión o dolor abdominal, náusea y fiebre transitoria.<sup>4,61,62</sup> Solo un estudio reportó un caso de evento adverso serio, sin embargo este fue relacionado a la endoscopia.<sup>56</sup>

Al día de hoy, no existen protocolos que indiquen cual es la mejor ruta de administración o la dosis optima de materia fecal. A tal propósito una revisión sistemática y metaanálisis evaluó la administración de heces frescas o congeladas por vía colonoscópica o nasoyeyunal, concluyendo que ambos métodos son beneficiosos y seguros, no obstante la vía colonoscópica resultó superior en términos de eficacia.<sup>64</sup> Un ensayo clínico realizado en Noruega, reclutó a 10 pacientes que previamente no habían respondido adecuadamente al trasplante de 30g de materia fecal, los cuales posteriormente recibieron 60g de heces de donantes vía endoscópica, resultando en una respuesta positiva al tratamiento en el 70% de ellos. Por lo tanto, se puede concluir que el TMF es un método efectivo y dosis mayores y/o sesiones repetidas pueden incrementar los efectos beneficiosos de dicha terapia.<sup>65</sup>

TABLA 3. ESTUDIOS DE TMF EN SII

Estudio (ref.)	Tipo de estudio	Participantes	Resultados	Conclusiones
Mazzawi et al. 2019	Ensayo clínico	13	Normalización de la microbiota intestinal a las 3 semanas post-TMF, con mejoría de síntomas	La restauración de la microbiota producida durante las primeras 3 semanas produce mejoría clínica durante 7 meses
Johnsen et al. 2018	Ensayo clínico	83	36 (65%) de 55 participantes que recibieron TMF versus 12 (43%) de 28 que recibieron placebo, respondieron clínicamente a los 3 meses. Un caso de efecto adverso grave.	El TMF produce mejoría clínica significativa a los 3 meses, sin embargo no se mantuvo hasta los 12 meses
Johnsen et al. 2019	Ensayo clínico	83	Mejoría en la calidad de vida a los 6 meses post-TMF	Efecto significativo sobre la calidad de vida a los 6 meses, pero no a las 3 o 12 meses
Huang et al. 2019	Ensayo clínico	30	Mejoría de síntomas gastrointestinales y de trastornos de depresión y ansiedad a los 3-6 meses post-TMF. Efectos adversos leves en 2 pacientes (6.7%)	El TMF es un método eficaz y seguro, induciendo respuesta clínica sostenida entre los 3 y 6 meses posteriores
Kurokawa et al. 2018	Ensayo clínico	17	Se encontró correlación significativa entre la mejora de los valores de escala de depresión y la restauración de la diversidad de la microbiota intestinal	La ansiedad y depresión mejoran en pacientes que recibieron TMF, independientemente del alivio de síntomas gastrointestinales
Mizuno et al. 2017	Ensayo clínico	10	A las 4 semanas post-TMF, se obtuvo mejoría de síntomas gastrointestinales en 6 pacientes, y del estado psicológico en todos ellos; asociado a la abundancia de <i>Bifidobacterium</i>	El TMF es un método seguro y eficaz. La abundancia de <i>Bifidobacterium</i> en la microbiota fecal de donantes, es un predictor positivo para su éxito
Cruz-Aguliar et al. 2018	Estudio de cohorte	13	Se obtuvo mejoría de síntomas post-TMF. En 7 pacientes se produjo un cambio de la microbiota intestinal semejándose a la de los donantes. Se encontró abundancia de <i>Akkermansia muciniphila</i> .	La manipulación de la microbiota intestinal tiene un rol potencial en el alivio de síntomas. La abundancia de <i>Akkermansia</i> se asocia a la reducción del dolor
Aroniadis et al. 2019	Ensayo clínico	48	No hubo diferencia significativa de mejoría clínica a las 12 semanas entre los pacientes que recibieron TMF y placebo. Los efectos adversos fueron leves.	El TMF es un método seguro, pero no produce alivio de los síntomas a las 12 semanas comparado con placebo
Lahtinen et al. 2020	Ensayo clínico	49	Los grupos que recibieron TMF y placebo no mostraron diferencia en el número de pacientes que respondieron clínicamente a las 12 semanas. El alivio de síntomas se asoció a una mejoría en los puntajes de depresión.	El TMF produce alivio transitorio de los síntomas y una restauración sostenida de la microbiota
Halkjær et al. 2018	Ensayo clínico	52	Se encontró a los 3 meses mayor mejoría clínica en los pacientes que recibieron placebo.	Manipular la microbiota intestinal no es suficiente para obtener resultados beneficiosos, sin embargo se necesitan estudios más amplios
Ianiro et al. 2019	Revisión sistemática	5 RCTs	En 4 estudios se mostró la superioridad de heces de donantes versus heces autólogas vía colonoscópica o nasoyeyunal. En un estudio la administración de capsulas placebo fue superior a las capsulas con heces donadas.	La administración de heces frescas o congeladas vía colonoscópica o nasoyeyunal es beneficiosa
El-Salhy et al. 2019	Ensayo clínico	10	7 pacientes (70%) respondieron adecuadamente al trasplante de 60g de materia fecal, con mejoría clínica y de calidad de vida	El TMF es un tratamiento efectivo. Altas dosis o sesiones repetidas incrementan la probabilidad de respuesta clínica

## 6. CONCLUSIONES

La información sobre la manipulación de la microbiota intestinal, como tratamiento para el SII, ha ido incrementando con los años. Si bien es cierto que el manejo con TMF ha mostrado beneficios en el control de los síntomas gastrointestinales y psicológicos, su rango de efectividad oscila solamente entre los 3 y 6 meses posteriores a dicho procedimiento. El TMF puede ser considerado un método seguro, pues la mayoría de efectos adversos reportados son leves y transitorios y se presentan a corto plazo. Asimismo, se ha postulado la teoría que el TMF pueda producir enfermedades crónicas a largo plazo, sin embargo no existe evidencia hasta la fecha.

El TMF promete ser una buena opción para el manejo del SII, al ser una intervención de bajo costo y fácil de realizar. A esto se une la imperiosa necesidad de creación de servicios o unidades para TMF en centros de referencia nacional, para su práctica clínica. Por lo tanto, se recomienda la realización de ensayos clínicos aleatorizados a gran escala y multicéntricos, que puedan dar información certera acerca de su eficacia y seguridad a largo plazo, así como la generación de protocolos estandarizados sobre la forma de preparación y administración de la materia fecal, así como dosis y frecuencia óptimas.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pittayanon R, Lau J, Yuan Y, et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome- A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019;157:97-108.
2. Raskov H, Burcharth J, Pommegaard H, et al. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut Microbes* 2016; 7(5):365–383.

3. Taverniti V, Guglielmetti S. Methodological issues in the study of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20(27):8821-8836.
4. Huang H, Chen H, Luo Q, et al. Relief of irritable bowel syndrome by fecal microbiota transplantation is associated with changes in diversity and composition of the gut microbiota. *Journal of Digestive Diseases* 2019;1-8.
5. Simren M, Barbara G, Flint H, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013;62:159-176.
6. Shukla R, Ghoshal U, Dhole T, et al. Fecal microbiota in patients with irritable bowel syndrome compared with healthy controls using real-time polymerase chain reaction: An evidence of dysbiosis. *Dig Dis Sci* 2015;60(10):2953–2962.
7. Menees S, Chey W. The gut microbiome and irritable bowel syndrome. *F1000Research* 2018;7:1029.
8. Rajilić-Stojanović M, Jonkers D, Salonen A, et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: Causes, consequences, or epiphenomena?. *The American Journal of Gastroenterology* 2015;110(2),278–287.
9. Feng W, Ao H, Peng C, et al. Gut microbiota, a new frontier to understand traditional Chinese medicines. *Pharmacological Research* 2019;176-191.
10. Quraishi M, Widlak M, Bhala N, et al. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2017;46(5):479-493.
11. Messias B, Franchi B, Pontes P, et al. Fecal microbiota transplantation in the treatment of *Clostridium difficile* infection: state of the art and literature review. *Rev Col Bra Cir* 2018;45(2).

12. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer, et al. Irritable bowel syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* 2016;2,16014.
13. Adriani A, Ribaldone D, Astegiano M, et al. Irritable bowel syndrome: the clinical approach. *Panminerva Medica* 2018;60(4):213-22.
14. Radovanovic-Dinic B, Tesic-Rajkovic S, Grgov S, et al. Irritable bowel syndrome: from etiopathogenesis to therapy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2018;162(1):1-9.
15. Alammar N, Stein E. Irritable bowel syndrome. *Medical Clinics of North America* 2019;103(1):137–152.
16. Ford A, Lacy B, Talley N. Irritable bowel syndrome. *New England Journal of Medicine* 2017;376(26):2566–2578.
17. Defrees D, Bailey J. Irritable Bowel Syndrome. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 2017;44(4):655–671.
18. Camilleri M. Management options for irritable bowel syndrome. *Mayo Clinic Proceedings* 2018;93(12):1858-1872.
19. Simren M, Tack J. New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders. *Gastroenterology & Hepatology* 2018;15:589-605.
20. Heath R, Cockerell C, Mankoo R, et al. Fecal microbiota transplantation and its potential therapeutic uses in gastrointestinal disorders. *Northern Clinics of Istanbul* 2018;5(1):79-88.
21. Wilson B, Vatanen T, Cutfield, et al. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2019;9.
22. Öhman L, Simrén M. Intestinal Microbiota and its Role in Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Current Gastroenterology Reports* 2013;15:323.

23. Shreiner A, Kao J, Young V. The gut microbiome in health and in disease. *Current opinion in gastroenterology* 2015;31(1):69–75.
24. Pozuelo M, Panda S, Santiago A, et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Scientific Reports* 2015;5(1).
25. Chong P, Chin V, Looi C, et al. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A review on the pathophysiology, current research and future Therapy. *Frontiers in Microbiology* 2017;10:655-671.
26. Enck P, Mazurak N. Dysbiosis in functional bowel disorders. *Ann Nutr Metab* 2018;72:296-306.
27. Verdu E, Bercik P, Bergonzelli G, et al. Lactobacillus paracasei normalizes muscle hypercontractility in a murine model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2004;127:826-837.
28. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007;132:913–920.
29. Casén C, Vebø H, Sekelja M, et al. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2015;42(1):71–83.
30. Walker M, Talley N, Inganäs L, et al. Colonic spirochetosis is associated with colonic eosinophilia and irritable bowel syndrome in a general population in Sweden. *Human Pathology* 2015;46(2):277–283.
31. Holtmann G, Ford A, Talley N. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2016;1(2):133-146.
32. Hughes P, Harrington A, Castro J, et al. (2012). Sensory neuro-immune interactions differ between Irritable Bowel Syndrome subtypes. *Gut* 2012;62(10):1456–1465.

33. Moloney R, Johnson A, O'Mahony S, et al. Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2015;22(2):102–117.
34. Patel P, Bercik P, Morgan D, et al. Irritable bowel syndrome is significantly associated with somatisation in 840 patients, which may drive bloating. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2015;41(5):449–458.
35. Koloski N, Jones M, Talley N. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2016;44(6):592–600.
36. Koloski N, Jones M, Kalantar J, et al. The brain–gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut* 2012;61(9):1284–1290.
37. Oświęcimska J, Szymłak A, Rocznik W, et al. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Advances in Medical Sciences*, 2017;62(1):17-30.
38. Zhang F, Cui B, He X, et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. *Protein & Cell* 2018;9(5):462–473.
39. Zhang F, Luo W, Shi Y, et al. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012;107:1755.
40. Choi H, Cho Y-S. Fecal microbiota transplantation: Current applications, effectiveness, and future perspectives. *Clinical Endoscopy* 2016;49(3):257–265.
41. Vindigni S, Surawicz C. Fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology Clinics of North America* 2017;46(1):171–185.

42. Barnes D, Park K. Donor considerations in fecal microbiota transplantation. *Current Gastroenterology Reports* 2017;19(3):10.
43. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017;66(4):569–580.
44. Bakken J, Borody T, Brandt L, et al. Treating *Clostridium difficile* Infection With Fecal Microbiota Transplantation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;9(12), 1044–1049.
45. Lee C, Steiner T, Petrof E, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* Infection. *JAMA* 2016;315(2):142.
46. Ramai D, Zakhia K, Ofosu A, et al. Fecal microbiota transplantation: donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost-effectiveness. *Annals of Gastroenterology* 2018;32:30-38.
47. Brandt L, Aroniadis O. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointestinal Endoscopy* 2013;78(2):240–249.
48. Kelly C, Khoruts A, Staley C, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Annals of Internal Medicine* 2016;165(9):609.
49. Paramsothy S, Kamm M, Kaakoush N, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2017;389:1218–1228.
50. Anderson J, Edney R, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2012;36(6):503–516.

51. Ma Y, Chen H. Faecal microbiota transplantation, a promising way to treat colorectal cancer. *EBioMedicine* 2019;49:13-14.
52. Ren Y, Ye Z, Yang L, et al. Fecal microbiota transplantation induces hepatitis B virus e-antigen (HBeAg) clearance in patients with positive HBeAg after long-term antiviral therapy. *Hepatology* 2017;65(5):1765–1768.
53. Kelly C, Ihunnah C, Fischer M, et al. Fecal Microbiota Transplant for treatment of Clostridium difficile Infection in immunocompromised patients. *The American Journal of Gastroenterology* 2014;109(7):1065–1071.
54. Sunkara T, Rawla P, Ofosu A, et al. Fecal microbiota transplant – a new frontier in inflammatory bowel disease. *Journal of Inflammation Research* 2018;11:321–328.
55. Mazzawi T, Hausken T, Hov J, et al. Clinical response to fecal microbiota transplantation in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with normalization of fecal microbiota composition and short-chain fatty acid levels. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2019;1–10.
56. Johnsen P, Hilpüsch F, Cavanagh J, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2018;3(1):17–24.
57. Johnsen P, Hilpüsch F, Valle P, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on IBS related quality of life and fatigue in moderate to severe non-constipated irritable bowel: Secondary endpoints of a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *EBioMedicine* 2019;51: 102562.
58. Kurokawa S, Kishimoto T, Mizuno S, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label

- observational study. *Journal of Affective Disorders* 2018;doi: 10.1016/j.jad.2018.04.038.
59. Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, et al. Bifidobacterium –Rich fecal donor may be a positive predictor for successful fecal microbiota transplantation in patients with irritable bowel syndrome. *Digestion* 2017;96:29-38.
60. Cruz-Aguliar R, Wantia N, Clavel T, et al. Microbiota transfer in irritable bowel syndrome patients reveals improvement in abdominal pain associated with the relative abundance of *Akkermansia Muciniphila*. *Digestion* 2018;100:127-138.
61. Aroniadis O, Brandt L, Oneto C, et al. Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2019.
62. Lahtinen P, Jalanka J, Hartikainen A, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation versus autologous placebo administered via colonoscopy in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2020;00:1-11.
63. Halkjær S, Christensen A, Lo B, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut* 2018;0:1-9.
64. Ianiro G, Eusebi L, Black C, et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2019;50:240-248.
65. El-Salhy M, Hausken T, Hatlebakk J. Increasing the dose and/or repeating faecal microbiota transplantation (FMT) increases the response in patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Nutrients* 2019;11(6):1415.