

Trasplante de microbiota fecal

Fecal microbiota's transplant

Carlos Castañeda Guillot^{1,2*} <http://orcid.org/0000-0001-9925-5211>

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes (UNIANDES). Facultad de Ciencias Médicas. Ambato, Ecuador.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Medicina “Calixto García”. Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: ccastanedag14@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El trasplante de microbiota fecal se basa en la infusión de material fecal de un sujeto sano a otro enfermo por afección específica relacionada con disbiosis de la microbiota intestinal. Entre las indicaciones usadas con resultados promisorios en los últimos 20 años sobresalen infección por *Clostridium difficile*.

Objetivo: Analizar los conocimientos más avanzados y ventajas del trasplante de microbiota fecal en distintas afecciones en el humano, en especial en la infancia.

Métodos: Se revisaron las publicaciones sobre esta afección en español e inglés en bases de datos de PubMed, Google Scholar, SciELO y Latindex desde el 2015 hasta el 20 de enero de 2019

Resultados: Se determinan los antecedentes históricos, criterios para indicación del trasplante de microbiota fecal, procedimiento de selección del donante, preparación y conservación de la materia fecal, vías de administración, riesgos y efectos adversos, y resultados alcanzados en los últimos años a nivel mundial. Se ha descrito 90 % de resolución de los síntomas en la infección recurrente por *Clostridium difficile*.

Consideraciones finales: El trasplante de microbiota fecal es un tratamiento eficaz y seguro, de fácil realización y buena tolerancia, con repercusión económica y científica, cuya principal indicación aprobada por organizaciones internacionales de la comunidad médica es la infección recurrente o recaída de *Clostridium difficile* en adultos y niños. Otras indicaciones ensayadas son enfermedades inflamatorias crónicas intestinales, en especial la colitis ulcerosa; síndrome de intestino irritable, enfermedades metabólicas como la obesidad y diabetes mellitus tipo 2 y neuropsiquiátricas que se asocian con desequilibrio de la microbiota intestinal.

Palabras clave: trasplante microbiota fecal; niños; adultos; infección *Clostridium difficile*; tratamiento, microbiota intestinal.

ABSTRACT

Introduction: Fecal microbiota's transplant (TMF, by its acronym in Spanish) is based on the infusion of fecal material from a healthy subject to another patient due to a specific condition related to intestinal microbiota dysbiosis. Among the indications used with promising results in the last 20 years are the ones used for the infection by *Clostridium difficile*.

Objective: To analyze the most advanced knowledge and advantages of TMF in different conditions in humans, especially in childhood

Method: Publications on this condition in Spanish and English in PubMed, Google Scholar, SciELO and Latindex databases from 2015 to January 30, 2019 were reviewed.

Results: Historical background, criteria for indication of TMF, donor's selection procedure, preparation and preservation of fecal material, administration routes, risks and adverse effects, and results achieved in recent years worldwide are determined. 90 % resolution of symptoms in recurrent infection by *Clostridium difficile* is described.

Final considerations: The TMF is an effective and safe treatment, easy to perform and of good tolerance, with economic and scientific impact, whose main indication approved by international organizations of the medical community is the recurrent infection or relapse of *Clostridium difficile* in adults and children. Other indications tested are chronic intestinal inflammatory diseases, especially ulcerative colitis; irritable bowel syndrome, metabolic diseases as obesity and diabetes mellitus type 2, and neuropsychiatric ones that are associated with imbalance of the intestinal microbiota.

Keywords: fecal microbiota transplant; children; adults; *Clostridium difficile* infection; treatment; intestinal microbiota.

Recibido: 05/05/2019

Aceptado: 10/05/2019

INTRODUCCIÓN

En años recientes el desarrollo del trasplante de materia fecal (TMF) se ha convertido en tema de investigación en biomedicina y medicina clínica, ha alcanzado gran interés en la comunidad médica del orbe por sus ventajas, en especial entre gastroenterólogos, pediatras y gastroenterólogos pediatras.^(1,2,3,4)

El aumento de la prevalencia de la infección por *Clostridium difficile* como principal enfermedad nosocomial en muchos países, ha sido un factor decisivo para la aplicación del tratamiento de TMF ante su recurrencia o recaída con los métodos tradicionales de tratamiento, al demostrar los resultados su eficacia en adultos y niños, incluido su costo-beneficio,^(5,6,7) unido a las potenciales posibilidades en otras afecciones relacionadas con la microbiota intestinal,^(8,9,10) entre las cuales sobresalen las enfermedades inflamatorias intestinales,^(11,12) en especial la colitis ulcerosa refractaria,⁽¹³⁾ el estreñimiento,⁽¹⁴⁾ síndrome de intestino irritable,^(15,16) y se ha ensayado también en enfermedades metabólicas, como la obesidad⁽¹⁷⁾ y diabetes mellitus tipo 2,^(18,19) y neuropsiquiátricas,⁽²⁰⁾ entre ellas el espectro autista,⁽²¹⁾ y la encefalopatía hepática⁽²²⁾ con resultados satisfactorios en unos y controversiales en otros.

Entre las experiencias desarrolladas en el ámbito latinoamericano del TMF se destacan las comunicaciones de Chile, México y Argentina en los años 2014, 2015 y 2016 respectivamente.^(23,24,25)

La microbiota intestinal posee múltiples beneficiosas funciones para la salud humana, su desarrollo es progresivo a partir de la etapa inicial de implantación bacteriana desde el nacimiento y primeros días de vida, el cual es influenciado por distintos factores, como tipo de parto, edad gestacional, alimentación y condiciones ambientales. Posterior a la introducción de alimentos sólidos, se produce en los meses siguientes aumento en forma paulatina de su composición hasta los 2 a 3 años de edad, momento en que se consolida el proceso de su desarrollo, resultado de adquirir una microbiota caracterizada en el niño sano, por el rasgo cardinal de su estabilidad durante la infancia, que es similar a la mantenida en el sujeto adulto en el curso de la vida, con predominio de su diversidad, que aumenta progresivamente a lo largo del tracto gastrointestinal hasta el colon, donde se localiza la mayor proporción y variedad de microorganismos (10^{10-12} por mililitro).^(26,27) En la microbiota intestinal predominan los *phyla Firmicutes* (40-70 %) y *Bacteroidetes* (25 %), y después, los miembros de los *phyla Actinobacteria* y *Verrucomicrobia*, y se han descrito tres enterotipos en el adulto sano con distintas capacidades metabólicas, en el primero hay

predominio de bacterias del género *Bacteroides*, en el segundo del género *Prevotella* y en el tercero una proporción elevada del género *Ruminococcus*.⁽²⁷⁾

El objetivo que se propuso el autor en este trabajo fue analizar los conocimientos más avanzados y ventajas del trasplante de microbiota fecal en distintas afecciones en el humano, en especial en la infancia.

MÉTODOS

Se revisaron las publicaciones sobre trasplante microbiota fecal en español e inglés en bases de datos de PubMed, Google Scholar, SciELO y Latindex de los últimos cinco años, desde 2015 hasta el 20 enero 2019. Los términos usados fueron trasplante microbiota fecal, niños, adultos; infección *Clostridiumdifficile*; tratamiento y microbiota intestinal.

RESULTADOS

Definición TMF

Este ancestral método se fundamenta en la administración de una suspensión de materia fecal procesada y preparada de un individuo sano, apto previo estudio, a otro enfermo con el objetivo de restaurar el equilibrio de la microbiota intestinal, mediante manipulación de la microbiota al portador de enfermedad determinada, con el objetivo de lograr su resolución.⁽²⁸⁾ La disbiosis (desequilibrio de la microbiota intestinal), es causa o consecuencia de diferentes afecciones intestinales y la modulación de la microbiota intestinal representa su vía de resolución, donde el TMF es un método que se ha usado en afecciones digestivas y sistémicas de adultos, y en años más recientes en niños, con resultado exitoso, algunas de ellas indicadas por fracaso de la terapia tradicional. La materia fecal trasplantada debe ser seleccionada y preparada de forma adecuada a los efectos de obtener una terapia beneficiosa.^(2,3)

En su sinonimia se incluyen los términos de bacterioterapia fecal, repoblación fecal, reconstrucción de la microbiota fecal, modulación de la microbiota fecal y transferencia de microbiota fecal, pero el más reconocido y aceptado es TMF, pues constituye un verdadero trasplante.⁽²⁶⁾

Antecedentes históricos del TMF

En épocas de la antigüedad se registran las primeras experiencias en la medicina China imperial, y en el curso de la historia en distintas latitudes se hace referencia al uso del TMF. Esta práctica se inició en el siglo IV, en época de la dinastía De Dong Jin; el doctor *Hong*

Ge, describió en el libro *Manual de Medicina de Emergencia*, el uso oral de preparados y suspensiones de heces humanas para ser usada en padecimientos digestivos, como intoxicación alimentaria, diarrea, dispepsia, entre otras.⁽²⁹⁾

El TMF ha sido usado en medicina veterinaria para trastornos en animales (rumiantes, equinos) desde el siglo XVII, como en humanos; y continua siendo bien aceptado por los médicos chinos de los tiempos modernos, como ha sucedido en el mundo occidental.⁽⁹⁾ Debido a las similitudes entre el humano y los cerdos en términos de microbiota intestinal y fisiología nutricional, el TMF es un método prometedor como alternativa en ganadería y para seguridad alimentaria, en la reconstitución de la microbiota intestinal y mejorar la salud en cerdos, ante la prohibición gradual de uso de antibióticos por la resistencia a los mismos y efectos adversos.⁽³⁰⁾

En nuestra época el primer uso de TMF en humanos se comenzó en 1958 por *Eiseman* y otros,⁽³¹⁾ en cuatro pacientes para el tratamiento de colitis pseudomembranosa mediante el uso de enemas. En el transcurso del presente siglo XXVI se ha incrementado la práctica clínica en distintos países, con metaanálisis y estudios de revisión,^(32,33) que han validado el TMF en la infección recurrente o recaída del *Clostridium difficile* (IRCD) en niños y adultos,^(34,35) como una opción alternativa, con resultados beneficiosos por los altos índices de curación logrado por el proceso de recolonización de la microbiota, que es evaluado por los expertos como una nueva modalidad terapéutica superior.^(3,4,6,9) En 2012, La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, sigla en inglés) de EE. UU. determinó que las heces humanas deberían clasificarse como agentes biológicos, y la necesidad de regulación de su uso para garantizar su seguridad, como sucede con la sangre humana.⁽³⁶⁾ Otras agencias de países europeos han realizado resoluciones similares sobre el manejo de las heces y el proceso de trasplante en el humano.^(36,37)

Indicaciones de TMF

El TMF se ha usado de forma gradual en distintas enfermedades, que se detallan a continuación:

- Infección por *Clostridium difficile*.
- Colitis ulcerosa.
- Trastorno del espectro autista.
- Síndrome intestino irritable.
- Enfermedad de Crohn.
- Enfermedades metabólicas: obesidad y diabetes mellitus tipo 2.
- Enfermedades neuropsiquiátricas.

Se ha notificado resultados satisfactorios del TMF en acidosis lácticas recurrente en niño con síndrome intestino corto.⁽³⁸⁾

Aplicación del TMF

Infección por *Clostridium difficile*

El *Clostridium difficile* es reconocido como la primera causa de diarrea nosocomial en los países desarrollados y principal motivo de diarrea asociada a antibióticos. Se argumenta que representa un desafío para la salud humana por el incremento de su incidencia, gravedad y mortalidad en las dos últimas décadas. El aumento de su incidencia, es consecuencia del uso indiscriminado de antibióticos, la aparición de cepas hipervirulentas y el desarrollo de métodos para su diagnóstico. Su epidemiología informa que son afectados principalmente el adulto mayor y pacientes con múltiples comorbilidades, entre ellas, enfermedades inflamatorias intestinales, en especial la colitis ulcerosa, y estados de inmunosupresión. En la infancia el riesgo de afectación es de menor proporción en relación con el adulto.^(5,6,7,24,25)

El *Clostridium difficile* es un bacilo anaerobio grampositivo, que al colonizar el colon produce dos proteínas (exotoxinas A y B) que son las causantes de la colitis pseudomembranosa. Los dos factores predisponentes para la infección son el uso de antibiótico y la hospitalización.⁽²⁴⁾ La administración de antibiótico, según dosis de administración y tiempo, puede desencadenar disbiosis lo que permite el crecimiento de *C. difficile*, productor de esporas, que resultan resistentes, productoras de toxinas (A y B) que llevan a la aparición de diarrea severa, fiebre y dolor abdominal, aunque la infección puede cursar en forma asintomática.⁽²⁸⁾

Las opciones terapéuticas son limitadas y el uso de vancomicina y otros antibióticos (metronidazol) se han hecho más frecuente, independiente de su costo, con pérdida de eficacia. Ante dichas condiciones el TMF se ha convertido en una nueva arma terapéutica por su efectividad de curación y bajo costo.^(4,7,8,24,38)

Tratamiento de la infección de *Clostridium difficile* con TMF

La aplicación del TMF en distintas formas de infección: recaída o refractario o como terapia inicial, se ha convertido en una opción exitosa en alrededor de 90 % de los pacientes, cuando ha fracasado el tratamiento con vancomicina o metronidazol, la combinación de ambos u otros antibióticos por aparición de recurrencia (20-63 %) como rifaximina y fidaxomicina, este último solo aprobado en los niños mayores de 12 años de edad.⁽³³⁾

En la actualidad, se acepta en la práctica clínica realizar el TMF consecutivo a la tercera recurrencia de infección.⁽³⁸⁾ En la infancia el tratamiento con TMF ha demostrado ser eficaz para la infección refractaria, sin recurrencia según los controles.^(33,39,40)

Mecanismo de acción terapéutica del TMF en la infección por *C. difficile*

En el TMF acontecen eventos de exclusión competitiva con el germen patógeno en la microbiota intestinal, al crearse un medio favorable para su crecimiento, aunque aún no se ha aclarado por completo su mecanismo.⁽⁴¹⁾ La disbiosis existente está caracterizada por incremento de las especies de proteobacterias y reducción en las concentraciones de especies de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, pero el TMF produce una importante restauración de las comunidades bacterianas comensales. La eficacia de dicho evento de competición ocurre a través de la modulación del metabolismo de las sales biliares, el cual afecta la germinación de las esporas de *C. difficile*.^(41,42)

Se han evaluado otros mecanismos que podrían incluir la actividad de la proteasa que inactiva las toxinas secretadas por *C. difficile*, la estimulación de las defensas de las células epiteliales a través de la liberación de pequeñas moléculas, como ácidos grasos de cadena corta y la actividad directa contra la viabilidad de *C. difficile* por mecanismos similares a las bacteriocinas.⁽⁴²⁾

En pacientes pediátricos la colonoscopia es registrada significativamente más efectiva que la vía digestiva superior,⁽⁴³⁾ aunque el éxito es similar en otros estudios que asocian la infusión por enema con la colonoscopia.⁽⁴⁴⁾ El uso de cápsulas con contenido de materia fecal parece ser muy efectivo, como otros métodos usados. Por otra parte, en la infusión de heces fresca *versus* materia fecal congelada, no se ha hallado diferencia significativa entre ambos métodos.^(39,41,42)

Aprobación del TMF

Las Sociedades Norteamericana y Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN y ESPGHAN)⁽⁴⁵⁾ proponen el TMF en pediatría para la infección recurrente de *Clostridium difficile* en las siguientes consideraciones:

- I. Infección recurrente con síntomas con 8 semanas de tratamiento:
 - A. Al menos 3 episodios de ligera o moderada severidad y fallo de 6 a 8 semanas sin o con tratamiento de vancomicina u otros antibióticos alternativos (rifaxima, nitazoxamida).
 - B. Al menos 2 episodios de severa infección, determinantes de hospitalización asociada con significativa morbilidad.

- II. Infección recurrente moderada que no responde a los habituales tratamientos establecidos (incluida vancomicina) por al menos una semana.
- III. Infección recurrente severa o fulminante de colitis por *C. difficile* y que no responde al tratamiento habitual después de 48 horas.

Las Guías Europeas aconsejan el TMF después de una segunda recurrencia y el Colegio Americano de Gastroenterología, después de una tercera recurrencia, con resultados de eficacia entre 83-90 %.^(34,46)

Merece destacarse que en la XXII Semana Anual de Gastroenterología de la Unión Europea (EEG Week 2014), celebrada en Viena en 2014 se notificó el TMF como medida terapéutica oficialmente recomendado en las Guías Europeas para la infección por *Clostridium difficile*.⁽⁴⁷⁾

Colitis ulcerosa (CU)

Existe aceptación general sobre la utilidad del TMF en esta enfermedad al ser reconocido el papel de la disbiosis en su patogenia, por otra parte, los pacientes con CU tienen mayor riesgo de infección por *Clostridium difficile*.⁽⁴⁸⁾ En la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se reconoce el genotipo de la microbiota intestinal como agente cardinal en su desarrollo en los sujetos predispuestos genéticamente, en la cual participan en su producción factores endógenos y exógenos, que determina el rol de la microbiota intestinal como factor desencadenante, que a la vez produce una anómala activación del sistema inmunológico de la mucosa.^(11,12,35)

Ya desde final de la década de los años 80 del pasado siglo XX se realizaron aisladamente los primeros trasplantes. Más reciente, desde 2015, se han conocido ensayos clínicos con remisión en los resultados, con diferencias significativas con los controles en pacientes adultos.^(35,49) En revisión sistemática con metaanálisis se incluye tasa de remisión de 22 %, aunque en otros estudios iniciales se informa que alcanza un rango entre 67,7 a 100 % de remisión.^(49,50,51) mientras entre 7 a 20 años de edad resulta una tasa superior de 64 %, y se discute la efectividad en la enfermedad de Crohn, que pudiera ser mejor,⁽²⁰⁾ pero las series estudiadas son muy limitadas, y es difícil sacar conclusiones definitivas, pues el número de las muestras ha sido pequeño.⁽⁴²⁾

Trastorno del espectro autista

En pacientes de la esfera autista se ha postulado mayor frecuencia de alteraciones gastrointestinales asociada a disbiosis, con presencia de infección del género *Clostridium*, incluido cepas de *C. difficile*, aunque no es la única cepa susceptible de cursar con

alteraciones del comportamiento en niños autistas, pues se han descrito otros gérmenes bacterianos y hongos del género *Candida* versus niños sanos. Por otra parte, el antecedente de administración de antibióticos asociado a las primeras manifestaciones clínicas junto a infección del intestino, ha resultado coherente con los criterios de alteraciones de la microbiota intestinal, como parcialmente responsable de los síntomas gastrointestinales y el espectro autista. El TMF puede resultar prometedor ante los descubrimientos de la competencia microbiana relacionada con los microorganismos ajenos a dicha competencia, según los efectos alcanzados en el único estudio exploratorio abierto ejecutado por especialistas de las Universidades de Arizona y Ohio, EE. UU.⁽²¹⁾

Mecanismo de acción de terapéutica del TMF en el autismo

Se considera que el TMF regenera la microbiota intestinal del individuo con la producción de una abundante diversidad de especies de microorganismos bacterianos, lo que determinó, por la incidencia de disbiosis en el autismo, realizar estudio abierto de pequeño ensayo clínico fase I en 18 niños, entre 6 y 17 años de edad, que consistió en tratamiento combinado de antibiótico por dos semanas, limpieza intestinal, y luego TMF con dosis inicial alta, seguido de dosis diarias de mantenimiento más bajas, durante 7-8 semanas, con un significativo cambio relativo a la abundancia de *Bifido bacterium*, *Prevotella* y *Desulfovibrio* en el control de la composición de la microbiota con mejoría de síntomas gastrointestinales, de 25 % en el comportamiento del lenguaje, interacción social, conducta repetitiva, la hiperactividad e irritabilidad, mantenido por 8 semanas. El estudio no es concluyente, por lo que resulta necesario nuevos ensayos controlados con placebo fase II y III, más amplios en esta dirección, para confirmar el impacto de los hallazgos del tratamiento con TMF.⁽²¹⁾

Trastornos metabólicos

Estudios recientes involucran a la microbiota intestinal en la fisiopatología de la obesidad. El uso del TMF en la obesidad y diabetes mellitus tipo 2 se fundamenta en la composición de la microbiota intestinal, la cual varía significativamente entre los sujetos obesos y delgados. Se ha publicado que el grupo que recibe TMF tiene un significativo aumento de la sensibilidad a la insulina postrasplante.⁽²⁸⁾

Trasplante microbiota fecal en pediatría

El desarrollo del TMF en pediatría representa un hito en el ámbito de dicha metodología. Las dos principales experiencias son la IRCD⁽⁴⁵⁾ y en la CU refractaria al tratamiento o asociada a la referida infección,^(13,35) con resultados de resolución en IRCD y remisión o mejoría clínica en CU. En otras afecciones, como el síndrome de intestino irritable^(15,16) y autismo,⁽²¹⁾ se han obtenido resultados favorables, lo cual se ha relacionado en el curso del

presente artículo. En la actualidad, solo en las distintas formas clínicas de la IRCD hay aprobación internacional y existen guías de tratamiento basadas en la evidencia.^(4,10,45)

Generalmente, la resolución de los síntomas ocurre en 2-3 días, y es considerado como exitoso, en algunas ocasiones la desaparición de la sintomatología ocurre entre 2 a 3 meses pos-TMF, y llama la atención la normalidad de la microbiota intestinal en su composición y diversidad.⁽¹⁰⁾ El trasplante de la microbiota es habitual que perdure entre 4 semanas a 1 año. Si la sintomatología reaparece en pocos días después, el TMF debe ser repetido.⁽⁵⁾ Los efectos adversos en la infancia representan el 5 %, por síntomas de diarrea, fiebre transitoria, vómito, dolor y distensión abdominal. La complicación más grave ha sido neumonía por broncoaspiración, consecutiva a trasplante con sonda por vía digestiva superior. En el niño no se ha registrado muerte debida al procedimiento.⁽⁴²⁾

Consideraciones generales sobre el TMF

Criterios de exclusión

Aún no se ha establecido un consenso al respecto. Algunos expertos han descartado pacientes inmunodeprimidos, infección por VIH, tratamiento con inmunosupresores (quimioterapia reciente, terapia prolongada con esteroides en dosis alta), hospitalización en unidad de cuidados intensivos, cirrosis hepática descompensada, trasplante reciente de médula ósea, y de órganos sólidos.⁽⁴⁰⁾

Vías de administración

Hasta el presente se han establecido distintos procedimientos para la realización del TMF. Las vías usadas han sido la digestiva superior y la digestiva inferior. Inicialmente se usó el enema de retención.^(51,52)

La selección de la vía superior permite administrar la infusión fecal por sonda nasogástrica, nasoduodenal o nasoyeyunal; y por endoscopia mediante gastroscopia o enteroscopia. La vía inferior ha sido la más usada, a través de enema de retención o colonoscopia, o la combinación de dichos dos métodos, aunque también se ha usado la vía alta y baja simultáneamente.^(28,51,52)

Las vías superiores permiten el acceso de la suspensión del material trasplantado al íleon terminal, y el resto del colon, mientras que la administración vía rectal por enema solo sitúa habitualmente la infusión hasta el ángulo esplénico, a diferencia de la colonoscopia, pues el empleo de la vía inferior con este procedimiento permite el acceso a las distintas porciones del colon e incluso el íleon terminal, al situar paulatinamente el material fecal que se trasplanta en el curso de la colonoscopia, en proporción determinada de forma arbitraria para cada segmento colónico. En general, hay acuerdo en las publicaciones y serie de casos

publicados en relación con la ventaja de resolución de los síntomas alcanzados con la administración del trasplante por la vía inferior.^(9,28,41)

Es importante señalar que a pesar del desarrollo alcanzado, son limitadas las publicaciones relacionadas con los procedimientos para un efectivo TMF. Se debe destacar que la administración por enema ofrece la ventaja de su eficacia, no es invasiva; en relación con la colonoscopia y enteroscopia, resulta de menor costo al evitar el gasto de hospitalización; es segura, con poco riesgo y puede ser aplicada hasta en el domicilio del paciente.^(45,5,53)

Más reciente, las cápsulas han resultado un nuevo ventajoso y promisorio método para el TMF⁽³⁴⁾ y su fabricación se ha iniciado en centros de EE. UU., China, Europa y otros países, cuyas investigaciones en desarrollo fase I y II aún no han establecido dosis de administración para esta forma de tratamiento.^(53,54)

Dosis de administración

Se informa generalmente una sola administración de TMF para la curación de la IFCD. En ocasiones es necesario una segunda o varias dosis para alcanzar los resultados esperados, pero la mayoría de las experiencias registradas han empleado con eficacia administración única. Aún no se dispone de suficiente evidencia al respecto.⁽²⁸⁾ Se enfatiza acerca estudios controlados que permitan evaluar el número y frecuencia de trasplantes.^(26,40) El volumen de la infusión debe oscilar entre 50-100 mL a 500 mL. basado en 60 g de heces.⁽²⁶⁾

Selección del donante

Los donantes pueden ser familiares del paciente, allegados íntimos o voluntarios sin relación con el receptor. Se ha descrito los rasgos para un donante ideal. En algunos países se han creado bancos de materia fecal, la cual es liofilizada y congelada.^(24,52)

Es decisiva la selección de la muestra de materia fecal por parte del donante. La experiencia acumulada ha permitido establecer su metodología basada en pesquisa de la sangre y heces con el objetivo de garantizar un estado saludable del donante. En sangre, estudios para descartar infecciones son imprescindibles; se debe investigar los marcadores de los virus A, B y C de la hepatitis, virus inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus (CMV), virus Epstein Barr (EBV), prueba de sífilis, y biometría hemática de leucocitos y enzimas de función hepática. En las heces, coprocultivo para bacterias patógenas, toxinas A y B de *Clostridium difficile*, antígenos de *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* y *rotavirus*, tinción para *Cyclospora* e *Isoospora*, examen parasitológico en búsqueda de quistes y huevos, y antígeno fecal de *Helicobacter pylori*.⁽²⁸⁾

Además, se debe realizar al donante un interrogatorio amplio que incluya la posibilidad de comorbilidades, como enfermedades intestinales crónicas. Entre ellas es imprescindible

precisar enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable, diarrea o estreñimiento crónico. Por otra parte, se debe investigar la existencia de factores que pueden influir en la ruptura del equilibrio de la microbiota intestinal, como administración de antibióticos en un período anterior de tres meses, medicamentos inmunosupresores, inhibidores de la calciprotectina haber recibido agentes biológicos y terapia antineoplásica o la ingestión de algún alérgeno para el cual el receptor es alérgico.^(28,40)

También, se ha expuesto la importancia de descartar causas relativas que pudiesen influir o determinar exclusión del donante. En esta dirección deben considerarse la cirugía mayor del aparato digestivo, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2, enfermedades autoinmunes y alérgicas.⁽⁴⁰⁾

Finamente, es de interés resaltar que la composición fecal debe reunir los requisitos de diversidad y proporción necesarios para ser calificada como saludable o ideal. Las familias de *Firmicutes* y *Bacterioidetes* deben representar los constituyentes dominantes.⁽²⁷⁾

Procedimiento para el trasplante

Cuando las condiciones del estado del paciente lo permiten es aconsejado el empleo previo de soluciones para evacuar el contenido intestinal con laxantes osmóticos. El polietilenglicol es el más usado y se indica el día anterior al trasplante, aunque se discute su eficacia, se argumenta que la evacuación del contenido del colon puede reducir la proporción de bacilos de *C. difficile*.^(24,28)

La materia fecal debe ser fresca, de menos de tres horas de evacuación. La congelación evita el olor de las heces. La muestra de heces debe ser diluída en solución salina fisiológica 0,9 %, es la más utilizada, aunque se ha descrito buenos resultados con agua, leche o yogur. La solución obtenida es posteriormente homogeneizada y después filtrada; puede ser usada fresca o conservada en refrigeración y almacena por 1-8 semanas en un crioprotector.⁽⁴⁰⁾ La posibilidad de disponer de bancos de heces modificaría en un futuro este procedimiento.

Ventajas, riesgos y complicaciones del TMF

Las ventajas obtenidas con el TMF se fundamentan en que es un método seguro, factible, bajo costo y viable, lo cual se manifiesta en las comunicaciones para el tratamiento de la IRCD, que logra reducir o curar el impacto negativo de dicha infección en niños y adultos; y en años recientes en menor número, en diversas afecciones digestivas intestinales y extraintestinales, como CU, intestino irritable, constipación y síndrome metabólico, entre otras.²⁶

Los efectos adversos del TMF publicados en 109 publicaciones y 1 555 pacientes son leves y autolimitados, de tipo gastrointestinales.⁽⁵⁵⁾ En adultos varían entre 0,6 a 13 %, en especial

pacientes con SII; mientras en la infancia son escasos. Se ha descrito también fiebre transitoria, distensión abdominal y aumento de proteína C reactiva, en ausencia de sepsis, bacteriemia o hemocultivo positivo. Sin embargo, se ha publicado la bacteriemia postrasplante y representa una complicación mayor del procedimiento. El riesgo de perforación intestinal y muerte son descritos como fracasos, ha fallecido un adulto mayor, con forma grave de colitis pseudomembranosa producida por IRCD, por neumoperitoneo y sepsis consecutiva al TMF.^(28,52)

Hasta el presente, el seguimiento de los resultados alcanzados se remite a corto y mediano plazo, los cuales en general son satisfactorios, pero es necesario estudios controlados a largo plazo que aseguren la eficacia total del TMF y precisen acerca de la posibilidad de aparición de efectos adversos tardíos, lo que es aún desconocido. Entre estos, como resultado del efecto de la modulación de la microbiota intestinal podrían aparecer obesidad y síndrome metabólico, que se han relacionado con las características del microbioma intestinal del donante, complicaciones que han sido ya publicadas.⁽⁵⁵⁾

CONSIDERACIONES FINALES

Son indiscutibles las evidencias que demuestran la participación de la microbiota intestinal en enfermedades intestinales y extraintestinales. Estos criterios han incrementado en años recientes el interés por el conocimiento sobre el microbioma intestinal humano que ha permitido una mayor vinculación con afecciones crónicas como la enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad y autismo,⁽⁵⁶⁾ y se han abierto nuevas perspectivas en relación con el rol terapéutico de su manipulación con el TMF⁽⁴²⁾ Esta práctica representa hoy día una ancestral opción novedosa,⁽³⁰⁾ cuyos resultados han sido aprobados como indicación en la infección recurrente por *Clostridium difficile*, como opción terapéutica en niños y adultos. NASPGHAN Y ESPGHAN han establecido las guías para su uso, según han divulgado recientemente, en enero de 2019,⁽⁴⁵⁾ y en el adulto había sido aceptada su indicación en la infección recidivante o recaída de dicha bacteria, aprobación efectuada desde 2014.⁽⁴²⁾

En general, hay aceptación en la comunidad médica y entre los enfermos con el uso del TMF, evaluado como terapia asequible y de bajo costo.⁽⁴¹⁾ Los estudios desarrollados hasta el presente obligan a continuar la evaluación sobre su eficacia, en especial a largo plazo en las nuevas indicaciones, como EII, intestino irritable, síndrome metabólico y enfermedades neuropsiquiátricas, pues aun cuando sus usos son prometedores, los resultados disponibles son incipientes.⁽⁵¹⁾ También, han surgido grupos de investigación para explorar los efectos en enterocolitis necrotizante, enfermedad hepática y cáncer colorectal, que obligan a seguir de cerca sus resultados.⁽⁴²⁾

A esto se une la imperiosa necesidad de creación de servicios o unidades para TMF en centros de referencia nacional en los países, para la práctica clínica de dicho procedimiento que permitan regularizar la forma de preparación y administración de la materia fecal,

establecer las dosis y frecuencias más adecuadas, y determinar la seguridad a largo plazo, para alcanzar las particularidades de selectividad de aplicación del método, incluido las nuevas formulaciones encapsuladas.^(28,54,55)

A la luz de los conocimientos recientes relacionados con las enfermedades intestinales y sistémicas y participación de la microbiota intestinal en su patogenia, el uso del TMF representa una nueva opción en el contexto de la bioterapia como modulador, tras los resultados exitosos notificados en la infección recurrente de *Clostridium difficile*, inicialmente en adultos y a *posteriori* en niños aprobados por las más prestigiosas sociedades científicas internacionales por su utilidad, que evalúa repercusión médico-científica y costo económico.

En el presente artículo se expone una visión renovada global de los criterios sobre el uso del TMF con actualización de indicaciones, procedimientos, vías de administración, ventajas, riesgos, complicaciones y disposiciones de las agencias regulatorias para su seguridad. En general, el uso de la vía colonoscopia-enema, es más efectiva que la infusión por vía superior, aunque los informes publicados señalan solo a la colonoscopia como más efectiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim WS, Kim HJ. Is expansion of fecal microbiota transplantation available? Korean J Gastroenterol. 2017;70(4):211-3. Access: 2019/01/04. Available at: <https://doi.org/10.4166/kjg.2017.70.4.211ne>
2. Park JH. Clinical usefulness of fecal microbiota transplantation. J Neurogastroenterol Motil. 2017;23(2):149-50. Access: 2019/01/05. Available at: <https://doi.org/10.5056/jnm.17024>
3. Rossen NG, Mac Donald JR, de Vries EM. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology. WJG. 2015;21(17):5359-71. Access: 2019/01/04. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419078/>
4. Hourigan SK, Oliva-Hemker M. Fecal microbiota transplantation in children: a briefreview. Pediatr Res. 2016;80(1):2-6. DOI: 10.1038/pr.2016.48. Epub 2016 Mar 16. Access: 2019/01/05. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26982451>
5. Wayne S, Atkins K, Kao D. Cost-verted with timely fecal microbiota transplantation in the management to recurrent *Clostridium difficile* infection in Alberta, Canada. J Clin Gastroenterol. 2016;50:747-53. Access: 2019/01/07. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26890327>
6. Merlo G, Graves N, Brain D, Connelly LB, Economic evaluation of fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection in

Australia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:1927-32. Access: 2019/01/09. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27043242>

7. Baro E, Galperine T, Denies F, Lannoy D, Lennis X, Odou P, et al. Cost-effectiveness analysis of five competing strategies for the management of multiple recurrent community-onset *Clostridium difficile* infection in France. *PlosOne.* 2017;12:e0170258. Access: 2019/01/08. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5245822/>

8. Kim S, Lee Y, Kim Sh. Safety and effectiveness of fecal microbiota transplantation: a systematic review. *J Korean Assoc.* 2017;60(9):761-68. Access: 2019/01/12. Available at: <https://doi.org/10.5124/jka.2017.60.9.761>

9. Choi HH, Cao YS. Fecal microbiota transplantation: current applications, effectiveness and future perspectives. *Clin Endosc.* 2016;49(3):257-65. Access: 2019/01/10. Available at: <https://doi.org/10.5946/ce.2015.117>

10. Li X, Gao X, Hu D, Xiao Y, Li D, Yu G, et al. Clinical efficacy of microbiome changes following fecal microbiota transplantation in children with recurrent *Clostridium difficile* infection. *Front Microbiol.* 2018;9:2622. doi: 10.3389/fmicb.2018.02622. Access: 2019/01/18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3045008>

11. Eun JH. Is here a potential role of fecal microbiota transplantation in the treatment of inflammatory bowel disease? *Intest Res.* 2017;15(2):145-6. Access: 2018/12/12. Available at: <https://doi.org/10.5217/ir.2017.15.2.145>

12. Zhang T, Xiang J, Cui B, He Z, Li P, Chen H, et al. Cost-effectiveness analysis of fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease. *OncoTarget.* 2017;8:88894-902. Access: 2018/12/10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29179485>

13. Yodoshi T, Hurt TL. Fecal transplantation to patients with refractory very early onset ulcerative colitis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2018;21(4):355-60. Access: 2018/12/14. Available at: <https://doi.org/10.5223/pghn.2018.21.4.355>

14. Tian H, Ding C, Gong J, Ge X, McFarland LV, Gu L, et al. Treatment of slow transit constipation with fecal microbiota transplantation: a pilot study. *J Clin Gastroenterol.* 2016; 50:865-70. Access: 2019/01/09. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2675114>

15. Johnsen PH, Hlipusch F, Cavanagh JP, Leihkanger IS, Kolstad C, Valls PC, et al. Fecal microbiota transplantation versus placebo by moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-

centre trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3:17-24. Access: 2018/12/12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29100842>

16. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Günther S, Hansen LH, 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;67(12):2107-15. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316434. Epub 2018 Jul 6. Access:2019/01/04. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29980607>

17. Valenzuela A. Trasplante de microbiota fecal y obesidad. SOCHOB. 2016. Acceso: 2018/12/12. Disponible en: <http://www.sochob.cl/web1/trasplante-de-microbiota-fecal-y-obesidad/>

18. Kootte RS, Vrieze A, Holleman F. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metabol. 2012;14:112-120. Access: 2018/12/10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21812894>

19. Vrieze A, van Noood E, Holleman F. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndromes. Gastroenterology. 2013;2143:913-6. Access: 2018/12/06. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22728514>

20. He Z, Cui BT, Zhang T, Li P, Long CY Ji, GH Z. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: the first report. World J Gastroenterol. 2017;23:3565-8. Access: 2019/01/12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5442093/>

21. Kang DK, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. Microbiome. 2017;5:10. doi:10.1186/s40168-016-0225_7. Access: 2018/12/06. Available at: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-016-0225-7>

22. Kao D, Roach B, Park H, Hotle N, Madsen K, Bain V, et al. Fecal microbiota transplantation in the management of hepatic encephalopathy. Hepatology. 2016;63:339-40. Access: 2019/01/10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26264779>

23. 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. 2014;31(4):477-82. Acceso: 06/01/2019. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v31n4/art16.pdf>

24. Villatoro-Villar M, Minero JI, Rubio-Covarrubias E. Experiencia en trasplante de microbiota fecal en el Hospital Central Militar. Rev Sanid Milit Mex. 2015;69(35):417-26. Acceso: 06/01/2019. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=60849>

25. Waldbaum C, Antelo P, Sordá J. Infección severa y complicada por *Clostridium difficile* resuelta con trasplante de microbiota. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2017;47(3):211-5. Acceso: 05/01/2018. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=60849>; <https://www.redalyc.org/pdf/1993/199352918009.pdf>
26. Zamudio VP, Ramirez-Mayans JA, Toro EM, Cervantes R, Zárate F, Montjo E, et al. Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. *Acta Pediatr Mex*. 2017;38(1):49-62. Acceso: 14/12/2018. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm2017/apm171f>
27. Castañeda C. Microbiota intestinal y salud infantil. *Rev Cubana Pediatr*. 2017;90(1). Acceso: 11/12/2018. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/%20index.php/%20ped/article/w/320>.
28. Rodríguez de Santiago E, García A, Ferre C, Aguilera L, López A. Trasplante de microbiota fecal: Indicaciones, metodología y perspectivas futuras. *Rev Argent Coloproct*. 2015;26(4):225-34. Acceso: 10/12/2018. Disponible en: <http://www.sacp.org.ar/revista/21-numeros-antiores/volumen-26-numero-4/145-enrique-rodriguez-de-santiago>
29. Drew I. Microbiota: Reseeding the gut. *Nature*. 2016;540:S109-S112. doi:10.1038/5405.109^a. Access: 2018/12/06. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28002392>
30. Hu J, Chen L, Tang Y, Xie C, Xu B. Standardized preparation for fecal microbiota transplantation in pigs. *Front Microbiol*. 2018 Jun;9:a1328. doi: 10.3339/fmicb.2018.01328. Access: 2019/12/05. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29971061>
31. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Karvar AI. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudo membranous enterocolitis. *Surgery*. 1958;44:854-9.
32. Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N, Iqbal TH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiot transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(5):479-93. doi:10.1111/apt.14201. Epub 2017 Jul 14.
33. Quraishi MN, Widlak M, Hala N, Moore D, Price M, Sharma N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(5):479-93. doi: 10.1111/apt.14201.
34. Thiang XY, Wang YZ, Li XL, Hu H, Lu HF, Li D, et al. Safety of fecal microbiota through in Chinese children: a single-center retrospective study. *World J Clin cases*. 2018;6(16):1121-7. doi: 10.12998/wjcc.v6i16.1121

35. Wang AY, Popov J, Pai N. Fecal microbial transplant for the treatment of pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(47):10304-15. doi: 10.3748/org.v22i47.10304. Access: 2018/12/12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5175243/>
36. Vyas D, Aekka A, Vyas A. Fecal transplant policy and legislation. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):7-11. doi: 10.3748/wjgv21.i1.6. Access: 2018/12/02. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25574076>
37. Verelle F, Janssens Y, Wynendae E, Spiegeleer BD. Fecal microbiota transplantation. A regulatory hurdle? *BMC Gastroenterol.* 2017;17:128. doi: 10.1186/s12876-017-0687-5.8.38.
38. Davidovics ZH, Vance K, Etienne N, Hyams JS. Fecal transplantation successfully treats recurrent D-Lactic Acidosis in a child with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(5):896-97. doi:10.1177/0148607115619931.
39. Surawicz CM, Brandt IJ, Binion DG. Guidelines for diagnostic, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Amer J Gastroenterol.* 2013;108(4):478-90. doi: 10.1038/ajg.2013.4. Epub 2013 Feb 26. Access: 2018/12/08. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439232>
40. García A, Rodríguez de Santiago E, Aguilera L, Ferre C, López. Trasplante de microbiota fecal. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38(3):123-34.
41. Gupta S, Allen-Vercoe E, Petrof EC. Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;(2):229-39. doi: 10.1177/1756283X15607414. Access: 2018/12/02. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4749851/20>
42. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A, et al. Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook. *Gastroenterology.* 2015;149:223-37. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.008. Access: 2018/12/08. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982290>
43. Nicholson M, Alexander E, Bardett M. Microbiota transplantation in pediatric *Clostridium difficile* infection, a multicenter study [abstract 481]. North Amer Society Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Annual Meeting. November 1-4, 2017. Las Vegas, NY: Meeting; 2017.
44. Kahn SA, Young S. Colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection in child. *Amer J Gastroenterol.* 2012;107:1930-1. doi: 10.1038/ajg.2012.351. Access: 2018/12/10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23211865>
45. Davidovics ZH, Michail S, Nicholson MR, Kociolek LK, Pai N, Hansern R, et al. FMT Special Interest Group of North American Society for Pediatric Gastroenterology,

Hepatology, Nutrition, the European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology, Nutrition. JPGN. 2019;68(1):130-43. doi: 10.1097/MPG.0000000000002205. Access: 2019/01/07. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30540704>

46. Drekonje D, Reich J, Gezahege S, Green N, Shauket A, MacFarland R, et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2015;162(9):630-8.

47. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franson MA, et al. Trending *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(12):1044-8. doi: 10.1016/j.cgh.2011.08.014. Epub 2011 Aug 24. Access: 2019/01/05. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871249>

48. Moyedi P, Surete MG, Kim PE. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomised controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;149(1):102-9. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871249>10.1053/j.gastro.2015.04.001. Epub 2015 Apr 7. Access: 2018/12/010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25857665>

49. Rosen NG, Fuentes S, van de Spek MJ. Findings from randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015;149(1):110-118c114. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.045. Epub 2015 Mar 30. Access: 2018/12/10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25836986>

50. Mintz M, Khair S, Grewal S, LaComb JF, Park J, Channer B, et al. Longitudinal microbio metanalysis of single donor fecal microbiota transplantation in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection and/orulcerative colitis. 2018;13(1):e0190997. doi: 10.1371/journal.pone.0190997. eCollection 2018. Access: 2018/12/12. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0190997>

51. Zhang F, Cui B, He X, Nie Y, Wu K, Fan D. FMT-standarization Study Group. *Protein Cell*. 2018;9(5):462-73. Access: 2019/01/06. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0541-8>

52. Nuñez ME, Cebada M, Contreras B. Trasplante de microbiota fecal: protocolo de estandarización para la selección de donadores. *An Méd*. 2017;63(2):114-9. Acceso: 05/01/2019. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2017/bc172g.pdf>

53. Youngster I, Mahabamunuge J, Systrom HK, Sauk J, Khalili H, Levin J, et al. Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Med*. 2016;14(1):134. doi:10.1186/s12916-016-0680-9. Access: 2018/12/14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609178>

54. Jiang ZD, Alexander A, Ke S, Valilis EM, Hu S, Li B, et al. Stability and efficacy of frozen and lyophilized fecal microbiota transplant (FMT) product in a mouse model of

Clostridium difficile infection (CDI). Anaerobe. 2017;48:110-14. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.08.003. Epub 2017. Aug 9. Access: 2018/12/09. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28801119>

55. Baxter M, Colville A. Adverse events in fecal microbiota transplant: a review of the literature. J Hosp Infect. 2016;92(2):117-27. doi:10.1016/j.jhin.2015.10.024. Epub 2015. Dec 15. Access: 2018/12/12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26803556>

56. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. Nature. 2018;24:392-00. Access: 2018/12/05. Available at: <https://www.nature.com/articles/nm.4517>

Conflictos de intereses

El autor declara no hay conflictos de intereses.

Declaración de responsabilidad autoral

Hago constancia que el artículo titulado *Trasplante microbiota intestinal* enviado a la Revista Cubana de Pediatría para ser sometido a proceso de publicación es original y de mi única autoría, además no se ha enviado previamente a otra publicación.

Los aportes sobre el mismo se fundamentan en los siguientes acápite:

- Visión global del tema que no ha sido referido en revistas cubanas de Ciencias Médicas y otras ciencias afines con anterioridad. La estructura del desarrollo del artículo fue decisión personal del propio autor para lograr amplia actualización del tema resultado de profunda revisión en referencias bibliográficas recientes, que ha permitido un análisis integral del tema en cuestión.
- El artículo ha sido redactado y revisado cuidadosamente con enfoque crítico.
- Acepto ser responsable de todos los aspectos relacionados con el artículo, cuya ejecución se realizó con el máximo rigor.
- Estoy de acuerdo en lo relacionado con la responsabilidad derivada de los aspectos plasmados en el documento.
- Me responsabilizo como autor de correspondencia del manuscrito.

