

MTT GUÍA DE PROTOCOLO CLÍNICO

MTT Principios de tratamiento clínico y protocolo

Para profesionales sanitarios

Programa de terapia de transferencia de microbiota (MTT)

MicroBiome Bank

v7.1 — 2026-08-09

Esta edición está vinculada al núcleo normativo de la SIS v7.1 — Escala de gravedad y eje posológico normativo (aprobada por el Dr. Gábor Patay el 2026-08-09 a las 08:08). Las bandas de gravedad y las dosis proceden de ese documento; la presente guía intenta describir el contexto clínico completo de la terapia MTT y no contiene ninguna definición propia de banda o de dosis.

CONFIDENCIAL — solo para uso interno y clínico

Datos del documento

Versión	Estado	Aprobado por	Marca de tiempo de aprobación	Fuente normativa
7.1	Aprobado	Dr. Patay Gábor	2026-08-09 08:08	SIS v7.1 Escala de gravedad

¿De qué trata este documento? Este es el manual clínico completo de la terapia de transferencia de microbiota: el principio de tratamiento hiperbólico, el continuo disbiosis-CDI, la cartera de preparados (HospBiome, DiffBiome, FindBiome, TransferBiome), los marcos DEMI y DynaMAP, las tres vías del paciente, el diario de 32 días, la calidad del donante y las contraindicaciones. El sistema SIS es aquí un capítulo entre muchos. La fuente normativa de las bandas de gravedad y de las dosis es la SIS v7.1 Escala de gravedad; la metodología de puntuación del cuestionario la describe la SIS v7.1 Guía clínica.

Identificador único del documento:



CPG-ES-v7.1-202608090808

Índice

Introducción — público destinatario y alcance	4
I. Conceptos fundamentales – el principio hiperbólico de tratamiento	4
I.1 El continuo disbiosis – <i>C. difficile</i>	4
I.2 La curva hiperbólica de tratamiento	5
Principio fundamental	5
I.3 Por qué la erradicación no es el objetivo	6
II. El continuo de la enfermedad – estaciones y trayectorias	6
II.1 De la disbiosis a la colitis pseudomembranosa	6
II.2 La trayectoria crónica: hacia el carcinoma colorrectal	6
II.3 Estaciones en la curva	7
III. La Symptom Importance Scale (SIS)	7
III.1 Finalidad y estructura	7
III.2 A-SIS – índice de gravedad aguda	7
III.3 P-SIS – índice de riesgo pronóstico	8
III.4 Categorías de gravedad y conducta recomendada	8
III.5 Reglas de reclasificación	9
III.6 Anulación médica y validación	9
IV. Protocolo de tratamiento y portafolio de cápsulas	10
IV.1 El concepto de escala deslizante	10
IV.2 HospBiome – tratamiento hospitalario	11
IV.3 DiffBiome – tratamiento domiciliario	11
IV.4 FindBiome – test de compatibilidad de donante	11
IV.5 TransferBiome – MTT a largo plazo	12
IV.6 Retirada progresiva y reducción de dosis	12
V. El marco DEMI y el análisis DynaMAP	12
V.1 El cuestionario DEMI	12
V.2 El perfil DynaMAP	13
V.3 Aplicación clínica	13
VI. Trayectorias del paciente	13
VI.1 Trayectoria de CDI aguda	13
VI.2 Trayectoria filtrada por SIS	14
VI.3 Trayectoria basada en compatibilidad	14
VI.4 Reclasificación entre trayectorias	14
VII. Monitorización y seguimiento del paciente	14
VII.1 El protocolo de diario de 32 días	14
VII.2 Escala de heces de Bristol	15
VII.3 Trazabilidad del LOT y compatibilidad	15
VIII. Calidad del donante y la relación entre alimentación y microbiota	15
VIII.1 El marco de cribado de donantes	15
VIII.2 Por qué la dieta del donante determina la calidad de la terapia	16
VIII.3 Alimentación libre de antibióticos y antihelmínticos	17
VIII.4 El bucle causal entre alimentación y disbiosis	18

IX. Advertencias, contraindicaciones y poblaciones especiales	18
IX.1 Toma concomitante de antibióticos	18
IX.2 Probióticos	18
IX.3 Pacientes inmunocomprometidos, embarazadas y pediátricos	19
X. Referencias	20
XI. Resúmenes de las referencias	22

Introducción — público destinatario y alcance

Esta guía se dirige a los clínicos que ya han adquirido soltura práctica en el trasplante de microbiota fecal (FMT) o que trabajan activamente por adquirirla. No es, por tanto, una exposición divulgativa dirigida al público general ni un documento regulatorio. Es la referencia operativa del programa clínico de MicroBiome Bank: el marco que empleamos en nuestra práctica diaria para el triaje de pacientes, la selección de los preparados y la conducción de la terapia hasta la resolución.

El contenido aquí reunido es el resultado de doce años de experiencia clínica acumulada, procedente de una multitud de casos que abarcan desde la primera manifestación de la CDI hasta el estado crónico refractario, y desde la disbiosis simple hasta trayectorias de enfermedad crónica que persisten durante años. Sobre esta base experiencial se apoyan las ponencias que hemos impartido en los congresos internacionales de la última década, nuestras consultas personales con clínicos e investigadores, así como nuestras observaciones internas derivadas del cribado continuo de donantes, la fabricación de cápsulas y la monitorización de pacientes.

Allí donde la literatura científica revisada por pares ofrece evidencia relevante, la incorporamos con la debida cautela, teniendo en cuenta tanto el nivel del estudio subyacente como el entorno operativo en el que se generó dicha evidencia. No consideramos que los resultados publicados sean automáticamente aplicables; los tratamos como información que contrastamos con lo que observamos directamente en nuestro trabajo clínico. Allí donde la literatura respalda una posición, la citamos (secciones X–XI); allí donde calla o resulta contradictoria, nos posicionamos abiertamente.

Este documento no es definitivo, y nunca podrá serlo. La comprensión clínica de la terapia basada en microbiota evoluciona con rapidez, y también refinamos de manera continua nuestros propios protocolos a medida que se dispone de nuevos datos de pacientes, cohortes de donantes e investigación externa. Reescribimos las secciones de la guía conforme se profundiza nuestra comprensión; el número de versión y la fecha que figuran en la portada señalan el momento de la edición, no un consenso fijado.

Estamos abiertos a los comentarios, al diálogo y a la incorporación de nuevas experiencias clínicas, en particular allí donde esas experiencias sean progresivas, estén bien documentadas y se basen en la observación directa de pacientes. A los clínicos que deseen compartir sus observaciones, proponer refinamientos o señalar inquietudes les pedimos que contacten directamente con el grupo clínico de MicroBiome Bank. La guía sigue evolucionando por la misma vía que la originó: la de un intercambio profesional estructurado y atento a la evidencia.

I. Conceptos fundamentales – el principio hiperbólico de tratamiento

I.1 El continuo disbiosis – *C. difficile*

El marco clínico aplicado por MicroBiome Bank se asienta sobre una única reinterpretación fundamental: la infección por *Clostridioides difficile* no es una enfermedad independiente adquirida desde el exterior, sino la exacerbación aguda de un estado disbiótico subyacente [33]. La disbiosis –la pérdida de diversidad microbiana y la ruptura del equilibrio ecológico competitivo en la microbiota del colon– es el terreno. El sobrecrecimiento de *C. difficile*, la producción de toxinas y el cuadro clínico resultante son la consecuencia inevitable de que ese terreno se degrade hasta un umbral crítico de deterioro [44], [3].

Esta reinterpretación tiene consecuencias terapéuticas directas. Si la CDI es la manifestación aguda de un trastorno ecológico crónico, entonces toda intervención centrada únicamente en el episodio agudo – sin tratar la disbiosis subyacente– es por definición incompleta. La recaída no es un fracaso del tratamiento, sino el comportamiento natural de un sistema no resuelto: el retorno al estado previo. En este marco, el objetivo de la MTT (Terapia de Transferencia de Microbiota – la restauración de la

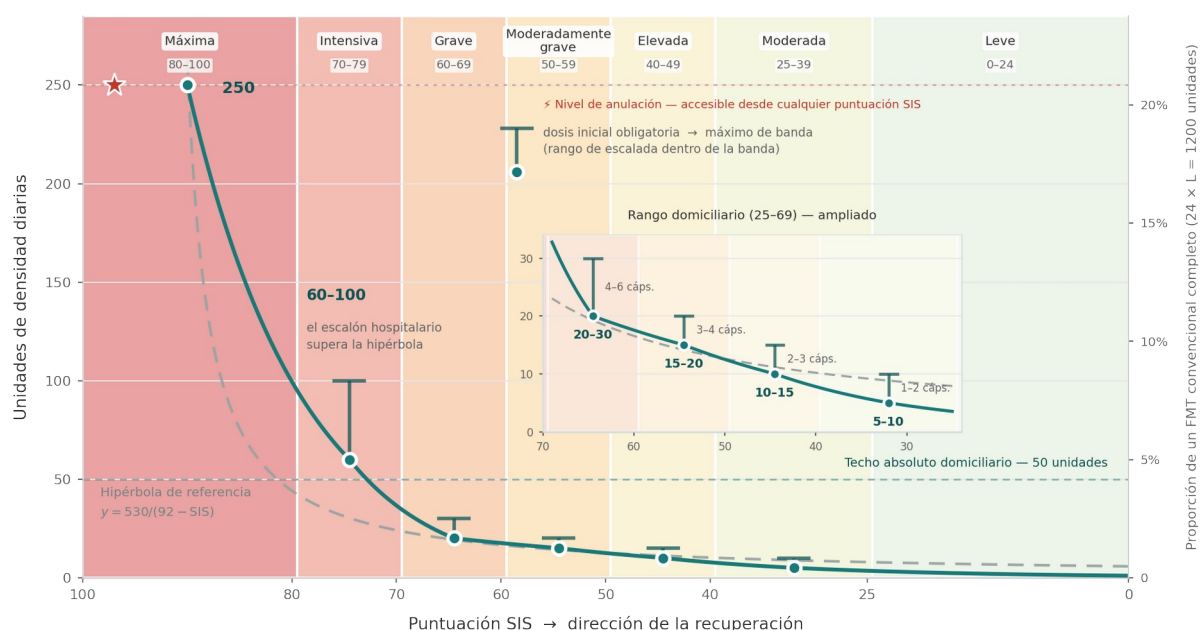
microbiota que incluye también el FMT) no es la supresión de un único microbio, sino la restauración del ecosistema [51], [48].

1.2 La curva hiperbólica de tratamiento

En la MTT, la intensidad de la dosis no guarda una relación lineal con la gravedad de la enfermedad. Una década de experiencia clínica muestra que el tratamiento eficaz sigue una relación hiperbólica entre la gravedad de los síntomas y la densidad de microbiota necesaria: al aumentar la gravedad, la dosis requerida para la estabilización se eleva de forma abrupta, y al remitir los síntomas, la dosis de mantenimiento disminuye de manera desproporcionadamente rápida. La fuente del resultado duradero es la restauración de la microbiota y no la supresión del patógeno, algo que respaldan tanto el ensayo aleatorizado de van Nood y colaboradores [29] y su seguimiento a diez años [30] como los datos de eficacia mantenidos durante años en cohortes de FMT en cápsulas procedentes de la práctica clínica real a largo plazo [52], [49]. Presentamos aquí la curva como una observación clínica operativa y no como el resultado de un estudio formal de búsqueda de dosis; los datos cuantitativos de reducción de dosis de las grandes cohortes con cápsulas liofilizadas [49], [52] concuerdan cada vez más con esta trayectoria hiperbólica descendente y aportan una confirmación externa a posteriori de los umbrales operativos que se exponen a continuación.

La curva hiperbólica dosis-gravedad — SIS v7.1

La intensidad del tratamiento escala de forma hiperbólica con la gravedad. Durante la recuperación, el paciente se desliza por la curva de izquierda a derecha.



En domicilio, únicamente DiffBiome 30(V)+ (V = 5x). En el hospital, HospBiome 5(XX) (20x) y 5(L) (50x).
1 unidad de densidad = 1 cápsula de densidad (I) = 1/1200 de la materia seca de una donación de 150 g.

La curva hiperbólica de tratamiento. La intensidad de la dosis guarda una relación no lineal con la gravedad de los síntomas. Los pacientes se «deslizan» hacia abajo por la curva a medida que se estabiliza el ecosistema subyacente.

La metáfora empleada en la práctica clínica es la del «deslizamiento» por la curva: el paciente entra en la fase aguda por el extremo empinado y de dosis alta de la curva y, a medida que la microbiota recupera su diversidad funcional, se desliza de forma gradual hacia el tramo asintótico de dosis baja. El punto final no es el consumo nulo de cápsulas en sí mismo, sino el ecosistema autosostenible que mantiene su estructura competitiva frente a la colonización oportunista incluso sin apoyo externo.

Principio fundamental

La intensidad del tratamiento debe ajustarse a la posición del paciente en la curva hiperbólica. Una fase aguda infradosificada no estabiliza; una fase de mantenimiento sobredosificada, a su vez, desplaza la regeneración funcional y encarece el tratamiento sin beneficio terapéutico. El sistema de puntuación SIS

(sección III) existe precisamente para situar al paciente en esta curva, asegurar la eficacia del tratamiento y mantener al mismo tiempo la carga financiera en un nivel mínimo.

I.3 Por qué la erradicación no es el objetivo

Un error frecuente –tanto en la práctica clínica como en las expectativas de los pacientes– consiste en creer que el éxito de la MTT se mide por la desaparición de *C. difficile* en el test de heces. Esta medida resulta engañosa por dos motivos.

Primero: *C. difficile* forma parte natural de la microbiota comensal en una proporción nada desdeñable de adultos sanos. Su mera presencia no es indicativa de enfermedad; la enfermedad la causan el sobrecrecimiento y la producción de toxinas que se desarrollan sobre el terreno de la disbiosis. Un test negativo en un paciente todavía disbiótico debe considerarse un resultado frágil.

Segundo, la supresión de *C. difficile* con dosis altas y limitada a una ventana temporal breve –ya sea con antibióticos o con una MTT agresiva administrada en un único pulso– puede producir un estado de test negativo a corto plazo, mientras deja intacto el vacío ecológico subyacente. El paciente parece curado, pero el terreno disbiótico permanece intacto y la recaída es estadísticamente muy probable [33].

El objetivo clínico no es, por tanto, la erradicación, sino la resolución: llevar al paciente a un estado en el que (a) no haya síntomas, (b) los parámetros digestivos e inmunológicos funcionales estén restablecidos y (c) el perfil de riesgo microbiológico residual sea similar al de la población general. Hacemos descender al paciente por la curva hasta que esté libre de síntomas, libre de molestias y libre de riesgo.

II. El continuo de la enfermedad – estaciones y trayectorias

II.1 De la disbiosis a la colitis pseudomembranosa

El cuadro clínico asociado a *C. difficile* no es binario –no es simplemente presencia o ausencia–, sino una progresión. Lo consideramos como una serie de estaciones situadas a lo largo de una única trayectoria, en la que el movimiento entre estaciones viene determinado por la profundidad de la disbiosis, la persistencia de los factores desencadenantes (con mayor frecuencia la exposición a antibióticos) y la reserva inmunológica del huésped.

En ausencia de tratamiento, la trayectoria aguda recorre estaciones clínicamente bien diferenciadas:

- Disbiosis leve: pérdida subclínica de diversidad microbiana, en general asintomática o que solo provoca una alteración transitoria de la función intestinal.
- Disbiosis sintomática: heces sueltas de forma persistente, distensión abdominal, molestia abdominal posprandial; una microbiota todavía funcional, pero cada vez más frágil.
- Toxina positiva: sobrecrecimiento de *C. difficile* – el umbral diagnóstico de la CDI, con diarrea acuosa, retortijones abdominales y marcadores inflamatorios elevados.
- CDI grave: alta frecuencia deposicional, riesgo de deshidratación, leucocitosis marcada, con frecuencia estado febril.
- Colitis pseudomembranosa: pseudomembranas observables endoscópicamente, adheridas a la mucosa, inflamación transmural.
- Megacolon tóxico, perforación y muerte: la estación aguda final, en la que la mortalidad sigue siendo de dos dígitos incluso con la atención actual basada en antibióticos [31], [32], [41].

II.2 La trayectoria crónica: hacia el carcinoma colorrectal

La trayectoria crónica es menos perceptible de forma inmediata, pero no menos relevante. La disbiosis persistente de bajo grado mantiene un estado caracterizado por inflamación mucosa crónica, estrés oxidativo y producción alterada de metabolitos (en particular, síntesis reducida de ácidos grasos de cadena corta [44], [10] y ácidos biliares secundarios genotóxicos elevados). A lo largo de años o décadas, este terreno puede relacionarse con lo siguiente:

- Brotes y progresión de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) [39], [40];
- Trastornos funcionales, como el IBS con sintomatología refractaria;
- Desregulación metabólica que contribuye a la obesidad y a la diabetes de tipo 2 [45], [46];
- Trastornos neurológicos a través del eje intestino-cerebro (signos precursores de la enfermedad de Parkinson, síntomas asociados al ASD, deterioro cognitivo relacionado con la edad);
- **Carcinoma colorrectal – el punto final crónico más relevante; cada vez hay más evidencia de que la composición microbiana y el perfil de metabolitos contribuyen de forma causal a la carcinogénesis mucosa [42], [43], [50], [54].**

Ambas trayectorias –la descompensación aguda hacia la colitis mortal y la progresión crónica hacia la malignidad– se arraigan en el estado disbiótico. Por eso no consideramos la CDI una enfermedad independiente, sino uno de los posibles indicadores de un estado patológico mucho más amplio; y por eso nuestro principio de tratamiento antepone la restauración del ecosistema subyacente a la supresión de los distintos puntos finales.

II.3 Estaciones en la curva

El paciente puede entrar en la trayectoria clínica en cualquiera de las estaciones. Del mismo modo, durante el tratamiento también se desplaza entre ellas: en general en la dirección deseada (desde las estaciones más graves hacia las más leves), aunque en ocasiones también en sentido contrario, cuando los factores desencadenantes (una nueva tanda de antibióticos, una alteración dietética, una sobrecarga inmunológica) reactivan la trayectoria. Las reglas de reclasificación de la sección III.5 abordan precisamente este movimiento bidireccional.

Consecuencia clínica: el paciente clasificado actualmente en la categoría «Disbiosis» o «IBS/IBD» no padece una enfermedad distinta de la del paciente con CDI; simplemente se encuentra en otra estación del mismo continuo. Nuestros protocolos permiten la reclasificación entre grupos de tratamiento a medida que cambia el estado subyacente (sección VI.4).

III. La Symptom Importance Scale (SIS)

III.1 Finalidad y estructura

La Symptom Importance Scale (SIS) es un instrumento clínico estructurado de puntuación que MicroBiome Bank ha desarrollado y mantiene con el fin de situar al paciente en la curva hiperbólica de tratamiento descrita en la sección I.2. Integra 23 variables ponderadas procedentes de cuatro dominios:

- Síntomas comunicados por el paciente (frecuencia deposicional, dolor abdominal, fatiga, etc.);
- Hallazgos de laboratorio (resultado del test de toxina, marcadores inflamatorios, alteraciones electrolíticas);
- Datos de tratamientos previos (número de tandas de antibióticos, episodios previos de MTT, número de recaídas);
- Factores de riesgo conocidos (edad, comorbilidades, estado inmunológico, ingresos hospitalarios).

El resultado consta de dos subpuntuaciones independientes (A-SIS y P-SIS; véanse las secciones III.2 y III.3), en una escala de un máximo de 100 puntos en total. El cuestionario llega anonimizado desde el paciente y un médico lo revisa antes de finalizar cualquier decisión de tratamiento.

III.2 A-SIS – índice de gravedad aguda

Máximo: 44 puntos. El A-SIS mide la gravedad clínica actual; dicho de forma más sencilla: en qué medida es malo el estado del paciente ahora. Indica si es necesaria una intervención inmediata y, en tal caso, qué intensidad de dosis se requiere en la fase inicial (un mínimo de 10 días a la dosis inicial).

Pregunta clínica: ¿En qué medida es malo el estado del paciente en este momento?

Las variables que determinan el A-SIS son: la frecuencia deposicional, el carácter suelto o formado de las heces (escala Bristol), la gravedad del dolor abdominal, la tolerancia a la ingesta oral, el riesgo de deshidratación, y la presencia de leucocitosis y de signos inflamatorios sistémicos. El A-SIS es el que reacciona con mayor sensibilidad al efecto del tratamiento a corto plazo; con un protocolo adecuadamente elegido, debe descender de forma mensurable durante el primer ciclo de tratamiento.

III.3 P-SIS – índice de riesgo pronóstico

Máximo: 56 puntos. El P-SIS mide el riesgo a largo plazo y la probabilidad de resistencia terapéutica, es decir, con qué facilidad o dificultad se prevé que el paciente responda al tratamiento. Lo calculamos a partir de la exposición previa a antibióticos, la carga de comorbilidades, los antecedentes de recaída, la edad, el estado inmunológico y los factores de estilo de vida.

Pregunta clínica: ¿Cuán peligrosa es la situación a largo plazo?

El P-SIS es relativamente estable a corto plazo; lo modifican sobre todo una MTT sostenida, el tratamiento de las comorbilidades y el cambio de estilo de vida. El paciente con A-SIS bajo pero P-SIS alto se encuentra ya en remisión de los síntomas agudos, pero conlleva un riesgo elevado de recaída y requiere una terapia TransferBiome de mantenimiento prolongada o basada en compatibilidad (sección IV.5).

Dos pacientes con idéntica puntuación SIS total pueden recibir protocolos notablemente distintos si difiere el predominio del componente agudo y del pronóstico. La SIS se interpreta mejor no como un valor numérico único, sino como una caracterización clínica bidimensional.

III.4 Categorías de gravedad y conducta recomendada

El valor total de la SIS (0–100, complementado con la posibilidad de anulación clínica) define siete niveles de tratamiento. **La tabla siguiente es la adopción del capítulo III de la SIS v7.1 Escala de gravedad; la fuente normativa de los límites de banda y de las dosis es ese documento, y la presente guía no define ninguno propio.** La escala se ha elaborado en concordancia con la estratificación de gravedad vigente de IDSA/SHEA [23], [28]; los médicos pueden apartarse de ella en casos justificados, sobre la base de un juicio clínico integral.

#	SIS	Denominación	Entorno asistencial	Preparado	Dosis inicial	Máx. de banda	Unidades de densidad
1	0–24	Leve	Observación domiciliaria	—	—	—	—
2	25–39	Moderada	Tratamiento domiciliario	DiffBiome 30(V)+	1/día	2/día	5 → 10
3	40–49	Elevada	Tratamiento domiciliario, con consulta médica	DiffBiome 30(V)+	2/día	3/día	10 → 15
4	50–59	Moderada-grave	Tratamiento domiciliario, con supervisión estrecha	DiffBiome 30(V)+	3/día	4/día	15 → 20
5	60–69	Grave	Evaluación hospitalaria; puede continuarse en el domicilio	DiffBiome 30(V)+	4/día	6/día	20 → 30
6	70–79	Intensiva	Tratamiento hospitalario	HospBiome 5(XX)	3/día	5/día	60 → 100
7	80–100	Máxima	Ingreso hospitalario inmediato	HospBiome 5(L)	5/día, mín. 3 días	—	250

	anulación	Anulación HospBiome	Ingreso hospitalario inmediato	HospBiome 5(L)	5/día	—	250
---	-----------	---------------------	--------------------------------	----------------	-------	---	-----

La **dosis inicial es un valor de partida obligatorio**: con ella se inicia la tanda. El **máximo de banda es exclusivamente un valor de escalada** ante la ausencia de respuesta dentro de la banda, y no un intervalo de libre elección. Si el número diario de deposiciones no desciende pasadas 48 horas, la dosis puede elevarse hasta el máximo de banda; si tampoco ahí hay respuesta, se plantea la dosis inicial del nivel siguiente o un cambio de LOT, y debe volver a administrarse la SIS. En las bandas domiciliarias, la ausencia de respuesta persistente con 10 cápsulas/día (50 unidades) justifica la derivación institucional.

1 unidad de densidad = 1 cápsula de densidad (I) = 1/1200 del contenido de materia seca de la donación de 150 g. V = 5×, XX = 20×, L = 50×. Techo absoluto domiciliario: 10 cápsulas/día (50 unidades) — únicamente en situaciones excepcionales, bajo supervisión médica.

En la franja 0–24 (leve) no se requieren cápsulas: el énfasis recae en la reposición de líquidos, la observación y el cambio de estilo de vida. Los niveles coinciden con la clasificación del manual del paciente (Manual DiffBiome, I.2) y con las siete bandas de la figura de la sección I.2. La anulación clínica (sospecha de megacolon tóxico, colitis fulminante, deshidratación grave, criterios de sepsis) puede hacer necesario el ingreso hospitalario inmediato con independencia de la puntuación calculada. La SIS es un instrumento de apoyo a la decisión, no de toma de decisiones.

III.5 Reglas de reclasificación

Se recomienda volver a administrar la SIS ante la ausencia de respuesta; la fuente normativa no prescribe deliberadamente ningún intervalo fijo: el momento es una decisión clínica. La finalidad de la repuntuación es seguir el movimiento a lo largo del continuo de la enfermedad. La relación bidireccional entre CDI e IBD, documentada también por los metaanálisis [39], [40], hace clínicamente imprescindible esta reclasificación dinámica; **tres desencadenantes** regulan el movimiento entre los grupos de tratamiento. **Esta tabla es la única fuente normativa de la reclasificación de trayectoria en la presente guía; la sección VI.4 adopta esos mismos desencadenantes y solo añade la conducta operativa.**

Desencadenante	De → A	Conducta
La SIS desciende por debajo de 40 en un paciente en protocolo de CDI	CDI aguda → disbiosis general	Cambio al protocolo de disbiosis; test de compatibilidad FindBiome para la terapia TransferBiome personalizada.
La SIS alcanza o supera la banda de 50–60 puntos en un paciente en protocolo de disbiosis o IBS/IBD	Disbiosis / IBS / IBD → CDI aguda	Cambio al protocolo de CDI. Prescripción de DiffBiome o HospBiome según la puntuación. Se requiere supervisión por especialista.
La SIS se mantiene de forma sostenida por debajo de 40 tras un episodio de CDI	CDI aguda → retorno al protocolo original	Continuación del proceso FindBiome / TransferBiome, si procede. Continuación de la monitorización con SIS.

La banda de «50–60» puntos es un valor indeterminado, que la propia fuente normativa menciona así. Al administrar la SIS debe precisarse en una puntuación única y concreta.

III.6 Anulación médica y validación

Un médico revisa en todos los casos la SIS cumplimentada antes de finalizar el tratamiento. El médico puede modificar las puntuaciones asignadas sobre la base de datos clínicos adicionales no recogidos en el cuestionario y, ante la presencia de signos críticos (sospecha de megacolon tóxico, colitis fulminante, deshidratación grave, criterios de sepsis), puede ordenar la clasificación «anulación HospBiome», que hace necesaria la atención institucional, con independencia de la puntuación calculada.

Además de la anulación estricta, la fuente normativa prescribe también una **anulación flexible**. La anulación flexible sirve para proteger al primer episodio fulminante: el paciente que está agudamente grave pero que, a falta de recidivas, presenta un P-SIS bajo, antes se situaba en el intervalo medio.

Condición	Clasificación mínima
A-SIS $\geq$ 30	Nivel 5 (60–69, Grave)
A-SIS $\geq$ 38	Nivel 6 (70–79, Intensiva)

Jerarquía: anulación estricta > anulación flexible > puntuación.

Los umbrales (30 y 38) no están optimizados por curva ROC. El mecanismo toma como base el sistema de siete bandas: los umbrales están ligados a los límites de banda de 60 y de 70, y no son interpretables en el caso de las cinco bandas anteriores.

La validación interna y prospectiva de la SIS –incluido el ajuste fino de los coeficientes de ponderación y de los umbrales de categoría frente a los resultados del tratamiento– está en curso en MicroBiome Bank, y los umbrales operativos se someten a reevaluación periódica sobre la base de la experiencia clínica acumulada. Por ello, el instrumento debe entenderse como una herramienta clínica operativa que se pule mediante el uso continuado, y no como un sistema de puntuación fijado.

Importante: la SIS es un instrumento de apoyo a la decisión, no de toma de decisiones. La clasificación automatizada en categorías nunca puede ejecutarse sin revisión médica. Las decisiones de tratamiento se toman bajo supervisión médica; la puntuación ofrece orientación.

IV. Protocolo de tratamiento y portafolio de cápsulas

IV.1 El concepto de escala deslizante

El portafolio de cápsulas está construido de modo que siga la curva hiperbólica desde la atención hospitalaria aguda, pasando por el tratamiento domiciliario, hasta el mantenimiento a largo plazo. Los preparados se diferencian ante todo en la densidad de microbiota (según el contenido de materia seca del material liofilizado), señalada mediante los sufijos en números romanos añadidos al nombre del producto, así como en el número de unidades por envase (cifras arábigas).

El médico responsable selecciona el producto de partida sobre la base de la clasificación SIS y, a continuación, conduce al paciente de forma escalonada a través de los preparados de densidad decreciente conforme desciende el A-SIS. Esta escala deslizante es la expresión operativa del principio hiperbólico descrito en la sección I.2.

El protocolo fija la dosis en **unidades de densidad** diarias, de las que se deriva el número de cápsulas: unidades de densidad diarias = número diario de cápsulas $\times$ factor de densidad (V = 5 $\times$, XX = 20 $\times$, L = 50 $\times$). Al cambiar de preparado — tanto en la escalada como en la reducción de dosis — el clínico calcula el equivalente de densidad (densidad $\times$ número de cápsulas) y aumenta o disminuye sobre esa base. Expresado en número de cápsulas, el mismo paso aparece unas veces como un aumento óctuple y otras como una disminución, por eso el número de cápsulas por sí solo no puede servir de base para la decisión.

La pauta de administración es una propiedad del portafolio y no forma parte de la descripción de ningún preparado concreto; por eso figura aquí y se aplica por igual a todos los preparados del portafolio: a primera hora de la mañana, en ayunas, con abundante agua y tragada entera; unos 30 minutos después, ingesta adicional de líquidos. Debe evitarse su consumo simultáneo con líquidos alcohólicos o calientes. El frasco sin abrir debe conservarse en el frigorífico, en lugar oscuro y en posición vertical; para el almacenamiento prolongado es adecuado el congelador. La cápsula no sufre daño por permanecer brevemente a temperatura ambiente, pero la conservación debe realizarse como mínimo en el frigorífico.

IV.2 HospBiome – tratamiento hospitalario

HospBiome 5(L) – 5 cápsulas por envase, densidad liofilizada 50×, inicio terapéutico. Indicado para pacientes con CDI tratados en el hospital que no pueden ingerir líquidos por vía oral o que corren riesgo de deshidratación. Debe administrarse durante al menos 3 días, hasta que descienda la frecuencia deposicional. Puede abrirse y mezclarse en un líquido neutro (agua, té frío, yogur natural) para su administración por sonda nasogástrica cuando la administración oral resulte dificultosa.

HospBiome 5(XX) – 5 cápsulas por envase, densidad 20×. **Es el punto de entrada del nivel 6 (SIS 70–79):** dosis inicial de 3 cápsulas/día, máximo de banda de 5 cápsulas/día. Es al mismo tiempo el primer paso de reducción de dosis de una terapia iniciada en el nivel 7: indicado para continuar un tratamiento iniciado con HospBiome 5(L) cuando se ha constatado el descenso de la frecuencia deposicional. Puede administrarse a pacientes capaces de ingerir líquidos por vía oral y que no corren riesgo de deshidratación. Debe mantenerse hasta la desaparición completa de los síntomas clínicamente relevantes.

HospBiome 5(V) – 5 cápsulas por envase, densidad 5×, fase hospitalaria tardía. Indicado en la fase tardía del tratamiento hospitalario, así como para continuar HospBiome 5(XX) cuando la frecuencia deposicional ha seguido descendiendo; constituye al mismo tiempo la transición al preparado domiciliario.

HospBiome 15(V) – 15 cápsulas por envase, densidad 5×. Clínicamente idéntico al 5(V): **es la misma cápsula, solo difiere el tamaño de la presentación** (presentación económica diseñada para Hungría). El formato de la presentación es una cuestión de volumen de compra y de coste, por lo que no aparece en la matriz de tratamiento.

Alta: DiffBiome 30(V)+ con 4 cápsulas diarias —la dosis inicial del nivel 5—, seguido de reducción de dosis conforme a la sección IV.6.

IV.3 DiffBiome – tratamiento domiciliario

En el domicilio solo puede administrarse DiffBiome 30(V)+; no existe ningún otro preparado domiciliario. Las presentaciones anteriores DiffBiome 30(V) y DiffBiome 15(V) han sido retiradas y no pueden pedirse.

DiffBiome 30(V)+ – 30 cápsulas por envase, densidad quintuple (V), injerto agrupado. La marca «+» señala la mezcla homogeneizada de materiales de partida recogidos a lo largo de varios días de un mismo donante. En los niveles 2 a 5 (SIS 25–69) este es el preparado domiciliario; el número diario de cápsulas lo determina la matriz de la sección III.4 (dosis inicial y, en caso de ausencia de respuesta, el máximo de banda).

La pauta de administración figura en la sección IV.1; se aplica por igual a todos los preparados del portafolio.

IV.4 FindBiome – test de compatibilidad de donante

FindBiome es un preparado diagnóstico de 4×15 cápsulas que hemos configurado con el fin de identificar, antes de la MTT aplicada en pacientes crónicos, el LOT de donante que mejor se ajusta al receptor. Cada una de las cuatro cajas contiene cápsulas procedentes de un LOT de donante distinto. El paciente toma las cápsulas caja por caja, separadas por periodos de lavado de 3 días, mientras lleva durante 32 días un diario estructurado de heces, síntomas, hidratación, estado de ánimo, sueño e ingesta dietética. El principio según el cual la compatibilidad mucosa es marcadamente específica de cada persona –y no puede predecirse a partir de una muestra de heces por sí sola– se sustenta en estudios con muestreo mucoso directo [34].

El análisis de compatibilidad no mide la eficacia, sino que sirve para minimizar los efectos adversos. El LOT que provoca al paciente el menor número de efectos adversos será el material de partida de la posterior terapia TransferBiome. Este paso es imprescindible antes de iniciar la MTT a largo plazo

destinada a estados crónicos, en la que, por la duración del tratamiento, la tolerancia a los efectos adversos es el aspecto clínico determinante.

IV.5 TransferBiome – MTT a largo plazo

TransferBiome es el preparado terapéutico a largo plazo que se elabora a partir del LOT de donante identificado mediante el test de compatibilidad FindBiome. La tanda estándar consiste en la administración de un número y una densidad de cápsulas determinados durante un mínimo de 60 días. En los estados crónicos y en la trayectoria de disbiosis posterior a la resolución de la CDI, esta es la terapia primaria. Es la combinación de material de donante ajustado por compatibilidad y de larga duración la que permite que el ecosistema subyacente recupere su estructura funcional y no se limite a reconstruirse; los datos longitudinales de microbiota muestran que, tras la MTT, la microbiota del receptor tiende de forma gradual, a lo largo de semanas y meses, hacia una configuración estable y específica del receptor dentro de la nube de diversidad saludable [48], [52].

IV.6 Retirada progresiva y reducción de dosis

La retirada progresiva sigue la rama descendente de la curva hiperbólica. Su ritmo lo marca el estado del paciente, no el calendario. **No existe una escala fija de días.** La duración mínima de la tanda es, en todas las bandas, de 10 días a la dosis inicial (o escalada); antes de ese plazo no se recomienda reducir la dosis, con independencia de la rapidez con que mejore el paciente.

La reducción solo puede iniciarse cuando se cumplen **todas** las condiciones de la puerta sintomática:

Criterio	Requisito
Tiempo transcurrido	≥ 10 días a la dosis inicial (o escalada)
Tendencia Bristol	Desplazamiento sostenido desde el intervalo inicial 6–7 hacia 5–6 y, desde el intervalo 5–6, hacia 4–5
Volumen / número de deposiciones	El número diario extremo de deposiciones ha descendido de forma apreciable respecto del valor de partida
Sangre en las heces	Ausente

La tendencia Bristol y el número de deposiciones deben leerse conjuntamente: la mejora del valor Bristol por sí sola, sin un descenso del número de deposiciones, no es suficiente.

El procedimiento:

- –1 cápsula cada 3–4 días, mientras la puerta se mantenga;
- Si la consistencia de las heces regresa al nivel 5–6 o 6–7 o aumenta el número de deposiciones: retorno al máximo de banda, mantenimiento y valoración de un cambio de LOT; en caso de recaída repetida, debe cambiarse a otro LOT;
- Visita de seguimiento en el plazo de 1–2 semanas tras la última dosis para confirmar el resultado terapéutico.

Atención: la retirada progresiva no debe interrumpirse de forma prematura. En el paciente con P-SIS alto (riesgo pronóstico elevado), la interrupción prematura es la causa más frecuente de recaída. El descenso del P-SIS va semanas o meses por detrás del descenso del A-SIS, y ello debe determinar la duración de la fase de mantenimiento.

V. El marco DEMI y el análisis DynaMAP

V.1 El cuestionario DEMI

DEMI – Disbiosis: Etiología, Manifestación e Intervención – es un cuestionario clínico estructurado desarrollado por MicroBiome Bank que caracteriza el estado disbiótico en pacientes que avanzan por la trayectoria de enfermedad crónica. Lo administramos en el marco de la «consulta del exposoma», una

consulta clínica de 70 minutos en cuyo transcurso documentamos los factores etiológicos (exposición previa a antibióticos, anamnesis dietética, exposiciones ambientales, etc.), los síntomas manifestos (digestivos, neurológicos, metabólicos, inmunológicos, etc.) y los antecedentes de intervenciones previas (probióticos, cambios dietéticos, MTT previas, antecedentes quirúrgicos).

El resultado del cuestionario DEMI se incorpora al registro clínico del paciente y respalda además la interpretación del perfil DynaMAP (sección V.2). No proporciona una puntuación única de gravedad; es un documento de caracterización multidimensional.

V.2 El perfil DynaMAP

DynaMAP – Dynamic Microbiota Allocation Profile – es un análisis de la composición de la microbiota basado en la muestra de heces del paciente, que presenta los resultados por grupos taxonómicos funcionales y no como un inventario estático de especies. El perfil pone el acento en la perspectiva dinámica: qué familias bacterianas son funcionalmente dominantes, cuáles faltan y qué desplazamientos compensatorios se han producido. Los resultados suelen estar disponibles en 16–20 días.

V.3 Aplicación clínica

DEMI y DynaMAP generan en conjunto una caracterización clínica que permite tres cosas que la SIS por sí sola no logra:

- La identificación de los déficits funcionales específicos que la microbiota del donante debería compensar, lo que aporta un punto de referencia adicional para la elección del LOT más allá del resultado del test de compatibilidad;
- El reconocimiento de los factores etiológicos que deben eliminarse del entorno del paciente para que el tratamiento sea duradero (por lo general de carácter dietético o farmacológico);
- El establecimiento de un valor basal frente al cual medir de forma objetiva la recuperación posterior a la MTT.

En los pacientes con CDI aguda, DEMI/DynaMAP se pospone por regla general hasta la conclusión de la fase aguda, es decir, hasta que el **A-SIS** haya descendido de forma apreciable. Se trata de un criterio de temporización, que no coincide con el umbral de reclasificación de trayectoria de la sección III.5, referido a la **puntuación SIS total**. En los pacientes crónicos que siguen la trayectoria basada en compatibilidad (sección VI.3), DEMI/DynaMAP se realiza como diagnóstico paralelo al test de compatibilidad FindBiome.

VI. Trayectorias del paciente

VI.1 Trayectoria de CDI aguda

Entrada: CDI confirmada por laboratorio o manifestación clínicamente dominante de CDI. La trayectoria consta de cinco pasos:

1. Registro del paciente y evaluación de admisión;
2. Cuestionario SIS (énfasis agudo, predomina el A-SIS);
3. Prescripción de cápsulas: HospBiome (hospitalario) o DiffBiome (domiciliario), seleccionadas según la categoría SIS;
4. Terapia inicial a la dosis inicial correspondiente a la categoría, durante un mínimo de 10 días; la retirada progresiva solo comienza una vez cumplida la puerta sintomática de la sección IV.6;
5. Reevaluación de la SIS; con una SIS < 40 sostenida, paso a la trayectoria de disbiosis (sección VI.4).

VI.2 Trayectoria filtrada por SIS

Entrada: manifestación de IBS, IBD o disbiosis general, con posible riesgo de CDI de fondo. La trayectoria consta de siete pasos:

1. Registro del paciente y evaluación de admisión;
2. Cuestionario de objetivos y expectativas (contexto clínico, objetivos realistas, mensurabilidad);
3. Cuestionario SIS (completo, tanto A-SIS como P-SIS);
4. Decisión basada en la SIS: si la SIS < 40, se avanza al test de compatibilidad FindBiome; si la SIS alcanza o supera la banda de 50–60 puntos, se pasa temporalmente a la trayectoria de CDI aguda;
5. Test de compatibilidad FindBiome (4 LOT, 32 días, con registro en el diario);
6. MTT con TransferBiome empleando el LOT ajustado (durante un mínimo de 60 días);
7. Retirada progresiva, alimentación libre de antibióticos y mantenimiento a largo plazo.

VI.3 Trayectoria basada en compatibilidad

Entrada: estados crónicos sobre un terreno disbiótico ya establecido – ASD/TDAH, obesidad / diabetes de tipo 2, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, tumor maligno [53]. Seis pasos, sin aplicación de umbral SIS:

1. Registro del paciente y evaluación de admisión;
2. Cuestionario de objetivos y expectativas;
3. Test de compatibilidad FindBiome (32 días, 4 LOT, con registro completo en el diario);
4. Análisis DynaMAP y consulta DEMI (en paralelo);
5. MTT con TransferBiome empleando el LOT ajustado (mínimo 60 días, aunque por lo general bastante más tiempo);
6. Retirada progresiva, alimentación libre de antibióticos y mantenimiento a largo plazo.

VI.4 Reclasificación entre trayectorias

El marco del continuo (sección II) permite una reclasificación formalizada en caso de que cambie el estado del paciente. **La fuente de los desencadenantes es la sección III.5; la tabla siguiente adopta esos mismos desencadenantes y solo añade la conducta operativa.** Debido al riesgo bidireccional CDI-IBD y a los peores desenlaces en el solapamiento entre IBD y CDI [39], [40], la reclasificación formalizada es una función de seguridad clínica y no una comodidad administrativa:

Desencadenante	De	A	Conducta operativa
La SIS desciende por debajo de 40 en un paciente en protocolo de CDI	Trayectoria de CDI aguda	Disbiosis (basada en compatibilidad)	Notificación «Cambio a Disbiosis»; a continuación, enlace de pedido de FindBiome.
La SIS alcanza o supera la banda de 50–60 puntos en un paciente en protocolo de disbiosis o IBS/IBD	Filtrada por SIS o basada en compatibilidad	CDI aguda (temporal)	Notificación «Cambio a CDI»; supervisión por especialista; prescripción de DiffBiome/HospBiome.
La SIS se mantiene de forma sostenida por debajo de 40 tras un episodio de CDI	Trayectoria de CDI aguda	Trayectoria original (continuada)	Continuación del proceso FindBiome / TransferBiome, si procede.

VII. Monitorización y seguimiento del paciente

VII.1 El protocolo de diario de 32 días

Durante el test de compatibilidad FindBiome y la fase temprana de la terapia TransferBiome, el paciente lleva un diario estructurado de 32 días en el que registra a diario las siguientes variables:

- Ingesta de cápsulas: número de cápsulas, identificador de LOT, momento de la administración;

- Medicamentos tomados de forma concomitante (debe señalarse todo cambio);
- Hidratación: ingesta total de líquidos en litros y su distribución a lo largo del día (previa solicitud);
- Heces: frecuencia, consistencia según la escala Bristol, sensación de urgencia, cualquier característica inusual;
- Intensidad de los síntomas: distensión abdominal, dolor abdominal, fatiga, estado de ánimo, calidad del sueño;
- Alimentación: composición de las comidas, confirmación de una fuente proteica libre de antibióticos, cualquier desviación;
- Salud general: presión arterial, temperatura, peso corporal (semanal), ejercicio físico.

Registramos las entradas del diario en un cuestionario estructurado que vinculamos al identificador del paciente (userID). Llevar el diario no es opcional: es la base de la interpretación clínica. Los días de descanso se registran con el mismo rigor que los días de tratamiento.

VII.2 Escala de heces de Bristol

Registramos la consistencia de las heces en relación con la escala Bristol estándar (tipos 1–7); se trata del instrumento validado de valoración de la forma de las heces descrito originalmente por Lewis y Heaton [20]. A efectos del seguimiento de la MTT:

- Tipos 1–2: estreñimiento; poco frecuente durante la MTT, puede indicar un tránsito intestinal lento;
- Tipos 3–4: normal; esta es la consistencia objetivo;
- Tipo 5: heces ligeramente sueltas, en general transitorio;
- Tipos 6–7: sueltas o acuosas; esperables en la fase aguda, su persistencia después del día 10 indica una respuesta inadecuada.

VII.3 Trazabilidad del LOT y compatibilidad

Registramos cada cápsula consumida en el curso de las terapias FindBiome y TransferBiome utilizando su identificador de LOT. Esta cuestión no es eludible por dos motivos. Primero: el análisis de compatibilidad depende de que podamos asignar los efectos adversos observados al LOT de donante correcto. Segundo: en caso de un desenlace no deseado, el identificador de LOT permite la trazabilidad hasta el donante y hasta el lote de fabricación.

Si se produce una recaída durante la retirada progresiva o después del tratamiento, puede iniciarse un nuevo tratamiento, pero con otro LOT. Una recaída repetida con el mismo LOT indica que el material de donante ajustado ya no resulta adecuado para el estado cambiante del paciente, y está justificada una nueva prueba mediante un nuevo ciclo de FindBiome.

VIII. Calidad del donante y la relación entre alimentación y microbiota

VIII.1 El marco de cribado de donantes

La calidad del donante se rige en el MicroBiome Bank mediante un instrumento de cribado formalizado —el Donor Screening Questionnaire (DSQ)— actualmente en su versión 4.0. El DSQ genera para cada candidato a donante un Total Score (puntuación total) compuesto por tres componentes aditivos: un Base Score (145–165 puntos, ajustado por edad), Weighted Points (entre –127,2 y +61,4, derivados de 99 preguntas clínicas a lo largo de 7 categorías ponderadas) y un SD Bonus (0–95 puntos) destinado a reconocer marcadores de salud de élite relevantes para la microbiota. La escala completa abarca de 18 a 321 puntos; en la práctica, los donantes aptos alcanzan típicamente entre 150 y 280 puntos.

Las siete categorías de puntuación reflejan el peso clínico relativo de los factores que determinan la calidad de la microbiota del donante: la categoría Digestion (digestión) conlleva el peso más alto ($\times 1,5$), ya que el funcionamiento gastrointestinal es el determinante primario de la calidad del preparado; Diet (dieta) tiene una ponderación de $\times 1,3$, lo que refleja el papel decisivo de la diversidad dietética en la

configuración de la composición microbiana; LifeStyle (estilo de vida) tiene una ponderación de $\times 1,2$, en reconocimiento del papel de la actividad física, la abstención de sustancias nocivas y la gestión del estrés en la capacidad de resistencia de la microbiota. Las demás categorías —EarlyLife, BodyMass, Health, Sleep— tienen un peso igual de $\times 1,0$, como determinantes de fondo.

Más allá de la puntuación aditiva, el DSQ contiene 20 exclusion gates binarias, que abarcan lo siguiente:

- malformaciones congénitas (Q5),
- infección gastrointestinal reciente (Q36),
- ERGE activa (Q54),
- exposición a antibióticos en los últimos 3 meses (Q62),
- EII, celiaquía o enfermedad GI estructural diagnosticadas (Q64),
- patologías específicas de sistemas orgánicos (Q67–Q72),
- cirugía GI (Q73),
- enfermedad tumoral (Q76),
- enfermedad crónica que requiera tratamiento farmacológico (Q77),
- tratamiento psiquiátrico (Q78),
- enfermedad autoinmune (Q81),
- infección de transmisión sanguínea (Q82),
- transfusión sanguínea (Q83),
- tabaquismo activo (Q84),
- consumo de sustancias psicoactivas (Q88),
- viaje a zonas tropicales en los últimos 12 meses (Q90),
- uso de esteroides (Q93),
- conducta sexual de alto riesgo (Q95),
- diagnóstico de ITS (Q96),
- así como tatuaje o piercing en los últimos 6 meses (Q97).

La presencia de un solo criterio de exclusión descarta al candidato con independencia de la puntuación total.

A los donantes que han superado los criterios de exclusión se los clasifica en tres categorías según el SD Bonus:

- Standard Donor (SD 0–39),
- Super-Donor (SD 40–59),
- y Elite Super-Donor (SD 60–95).

Una validación de Monte Carlo realizada sobre 5000 perfiles de donante simulados confirma la calibración: el 69,1 % de los candidatos cumple todos los criterios de exclusión, la media del Total Score es de 186,3 (SD 18,6) y los umbrales de las categorías SD producen la selectividad esperada (~92 % Standard, ~8 % Super, <0,2 % Elite). El sistema completo de puntuación del DSQ se documenta en una guía complementaria independiente.

Las consecuencias clínicas tratadas en el resto de esta sección —la dieta del donante, la alimentación libre de antibióticos, el bucle entre alimentación y disbiosis— se refieren a donantes que ya han pasado por el marco de cribado del DSQ. El DSQ determina quién es apto para donar en absoluto; esta sección, en cambio, cómo se mantiene la calidad de la microbiota del donante apto durante el periodo operativo.

VIII.2 Por qué la dieta del donante determina la calidad de la terapia

El preparado de MTT es, en sentido mecánico, la microbiota liofilizada de un donante humano filtrado. La calidad del preparado es, por tanto, una función exacta de la microbiota del donante existente en el

momento de la donación; y esta, a su vez, es función de la dieta, el estilo de vida y las exposiciones ambientales recientes del donante. La terapia no puede tener mejor calidad que el intestino del donante en el momento de la donación: este principio fundamental se sustenta directamente en los estudios longitudinales de composición de la microbiota tras el FMT [48].

De ello se deriva un principio clínico frecuentemente infravalorado: los factores que determinan la calidad de la microbiota del donante —qué come el donante, cuál es la integridad del suministro alimentario en el que se apoya— son al mismo tiempo determinantes clínicos del resultado terapéutico. La categoría Diet del DSQ (peso $\times 1,3$) y los requisitos dietéticos operativos que se detallan a continuación constituyen las dos caras del mismo compromiso clínico: garantizar que la microbiota del donante se encuentre en el mejor estado posible en el momento de la donación.

VIII.3 Alimentación libre de antibióticos y antihelmínticos

La proteína animal convencional disponible en el comercio contiene residuos de compuestos antibióticos y antihelmínticos incluso dentro de los límites reglamentarios. En las condiciones de una preparación de donante apta para la transferencia de microbiota, incluso los residuos subclínicos son clínicamente relevantes: alteran la ecología intestinal del donante de un modo detectable en el material donado y con consecuencias para el receptor. Estudios empíricos han demostrado que las concentraciones de residuos por debajo de los LMR reglamentarios actuales bastan para provocar en modelos animales una alteración medible de la microbiosis y una disfunción metabólica [46], mientras que las asociaciones epidemiológicas más amplias vinculan el uso de antibióticos en la ganadería con la disbiosis intestinal a escala poblacional [45], [47].

Cabe señalar que la evidencia causal humana a escala poblacional que vincula la exposición a residuos de antibióticos procedentes de los alimentos con una disbiosis relevante para el receptor es actualmente indirecta: la literatura se basa mayoritariamente en modelos animales y asociaciones epidemiológicas, y no en estudios de intervención prospectivos en humanos. No obstante, el patrón es estructuralmente análogo al caso de *C. difficile* / carcinoma colorrectal que trata la sección II.2: allí la evidencia mecanicista y de modelos animales se fue acumulando durante una década, anticipándose a los datos humanos a escala poblacional que finalmente confirmaron la relación [50], [54]. La evidencia mecanicista, de modelos animales y epidemiológica de la última década apunta de forma coherente en la misma dirección, aun cuando la confirmación definitiva mediante intervención en humanos siga pendiente por ahora.

Teniendo en cuenta este patrón de evidencia, la posición operativa adoptada aquí es prudente desde el punto de vista precautorio: allí donde una intervención sirve a la integridad de la microbiota del paciente y del donante y no conlleva un riesgo clínico contrapuesto, la desigualdad de la evidencia aboga por la introducción de la intervención, no por su aplazamiento. Por ello, los donantes del MicroBiome Bank siguen una dieta prescrita de la que queda excluida la proteína animal tratada con antibióticos y antihelmínticos. La fuente de proteína animal libre de antibióticos para la población de donantes se obtiene a través de Cservölgy Major, en calidad de socio de colaboración científica. Recomendamos esa misma fuente también a los receptores de MTT en la fase de mantenimiento, sobre el principio de que una microbiota en recuperación no puede mantenerse con el mismo trasfondo dietético que contribuyó a alterarla.

Este requisito dietético operativo concuerda con el criterio de exclusión Q62 del DSQ (cualquier uso de antibióticos en los últimos 3 meses es motivo de exclusión) y con aquella condición del SD Bonus que otorga +20 puntos a los donantes que nunca han tomado antibióticos. La regulación dietética expuesta aquí se refiere al periodo posterior al cribado de donantes: garantiza que el estado intestinal que califica para la donación se mantenga durante todo el ciclo operativo de donación.

VIII.4 El bucle causal entre alimentación y disbiosis

El argumento clínico puede extenderse más allá del ámbito de los antibióticos. La producción industrial de alimentos introduce numerosas perturbaciones que afectan a la microbiota: emulgentes [36], [37], [38], conservantes, residuos de compuestos pesticidas y herbicidas, así como productos de degradación aún no caracterizados de los compuestos que garantizan una larga conservación. Cada uno de ellos supone una carga crónica de bajo grado en dirección al estado disbiótico descrito en la sección II. Cada uno de ellos contribuye al terreno del que crece el continuo de enfermedad. Merece mención aparte que emulgentes dietéticos frecuentes —la carboximetilcelulosa (E466) y el polisorbato 80 (E433)— en concentraciones correspondientes a la exposición dietética humana generan una inflamación intestinal de bajo grado, desplazan la composición de la microbiota hacia perfiles proinflamatorios y desencadenan síndrome metabólico y colitis en modelos animales susceptibles [36], [37].

Principio fundamental: Si el suministro alimentario no mejora, ni los donantes ni los receptores pueden mantener una microbiota saludable. La reforma dietética no es un complemento añadido a la MTT: es parte integrante de la terapia.

Esta es también la razón por la que la recaída tras un tratamiento de MTT aparentemente exitoso puede atribuirse, tras una anamnesis cuidadosa, con mayor frecuencia al retorno a la dieta anterior: el paciente vuelve a sus antiguos hábitos alimentarios y la base disbiótica se restablece. La fase de mantenimiento es, en la práctica clínica, ante todo una fase dietética.

IX. Advertencias, contraindicaciones y poblaciones especiales

IX.1 Toma concomitante de antibióticos

Advertencia: La MTT no debe administrarse simultáneamente con una terapia antibiótica. Los antibióticos dañan los microorganismos vivos contenidos en la cápsula, lo que resulta a la vez económicamente derrochador y clínicamente contraproducente. La alteración de la microbiota causada por antibióticos es profunda (se desarrolla en los 3–4 días siguientes al inicio del tratamiento), a menudo solo es parcialmente reversible y se acumula a lo largo de los ciclos de tratamiento [33].

Si la terapia antibiótica resulta inevitable (p. ej., una infección órgano-específica que requiera cobertura antimicrobiana dirigida), la MTT debe suspenderse por norma general. El tratamiento antibiótico iniciado durante la tanda justifica la suspensión de esta; la continuación con dosis aumentada solo puede plantearse en caso de riesgo vital y previa consulta, y aun entonces debe considerarse parcialmente comprometida. Los ciclos de antibióticos deben finalizarse, en la medida de lo posible, al menos 48 horas antes del inicio de la MTT.

IX.2 Probióticos

Advertencia: El consumo de suplementos probióticos debe suspenderse de inmediato al iniciar la MTT. La continuación durante la tanda solo puede plantearse si el médico responsable lo ordena expresamente; no es lo recomendable. En caso de disbiosis establecida o de CDI, los probióticos pueden agravar el estado disbiótico subyacente y contribuir al desarrollo de resistencia a los antibióticos. No forman parte de un protocolo de tratamiento óptimo [18], [34], [35].

Conviene precisar el alcance de esta posición. La posición clínica del MicroBiome Bank se refiere expresamente a los casos de disbiosis establecida o de CDI —al grupo de pacientes al que se dirige la presente guía— y no constituye una afirmación generalizadora sobre todo uso de probióticos en cualquier entorno clínico. Dentro de este grupo de pacientes definido, la evidencia actual respalda que los probióticos —en su forma actual de formulación y comercialización— no pueden recomendarse clínicamente. El muestreo directo de la mucosa ha demostrado que la implantación de los probióticos es marcadamente específica de cada persona [34], que los probióticos más bien retrasan que favorecen la reconstrucción de la microbiota tras los antibióticos [18], y que la base de evidencia más amplia sobre la eficacia clínica de los probióticos en grupos de pacientes disbióticos y con CDI es sustancialmente

más débil de lo que se supone habitualmente [35]. El preparado de MTT en cápsulas no es un probiótico, y ambos no deben confundirse.

IX.3 Pacientes inmunocomprometidos, embarazadas y pediátricos

Las siguientes recomendaciones se ajustan a la directriz actual de la IDSA/SHEA [23], [28] y al entorno de la MTT.

Pacientes inmunocomprometidos: Un estado de inmunodeficiencia grave o una terapia inmunosupresora activa requieren una vigilancia estrecha debido al riesgo elevado de infección. La MTT puede estar indicada también en tales casos, pero solo bajo supervisión médica especializada y con vigilancia reforzada.

Embarazo y lactancia: Se dispone de datos limitados. El tratamiento solo debe iniciarse tras una evaluación cuidadosa e individualizada por parte del médico tratante. La posición por defecto es el aplazamiento, salvo que la urgencia clínica justifique lo contrario.

Uso pediátrico: Actualmente no se conocen condiciones asociadas al uso de las cápsulas DiffBiome o HospBiome que contraindiquen la aplicación de la MTT en pacientes menores de 18 años. Se aplica la supervisión médica estándar.

Pacientes de edad avanzada: Con frecuencia padecen varias enfermedades concomitantes y toman simultáneamente varios medicamentos. La MTT debe aplicarse con precaución, con una vigilancia más estrecha de los efectos adversos o las interacciones farmacológicas. Puede estar justificado un ajuste de dosis.

Condiciones gastrointestinales graves: El megacolon tóxico, la colitis fulminante o una sospecha de infección del torrente sanguíneo requieren una evaluación exhaustiva antes de considerar la MTT. En tales casos, los protocolos de ámbito hospitalario y las intervenciones complementarias tienen prioridad sobre el inicio estándar de la MTT.

X. Referencias

La numeración de las entradas siguientes sigue la bibliografía común de MicroBiome Bank; el mismo número identifica la fuente en todos los demás documentos de MBB.

- **[3]** Reed A.D. y Theriot C.M. (2021). Contribution of Inhibitory Metabolites and Competition for Nutrients to Colonization Resistance against *Clostridioides difficile* by Commensal *Clostridium*. *Microorganisms* 9(2), 371. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020371>
- **[10]** Gregory A.L. y cols. (2021). A short chain fatty acid-centric view of *Clostridioides difficile* pathogenesis. *PLoS Pathog* 17(10), e1009959. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009959>
- **[18]** Suez J. y cols. (2018). Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell* 174(6), 1406–1423. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.047>
- **[20]** Lewis S.J. y Heaton K.W. (1997). Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 32(9), 920–924. <https://doi.org/10.3109/00365529709011203>
- **[23]** McDonald L.C. y cols. (2018). Clinical Practice Guidelines for *Clostridium* difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases* 66(7), e1–e48. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>
- **[28]** Johnson S. y cols. (2021). Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clinical Infectious Diseases* 73(5), e1029–e1044. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab549>
- **[29]** van Nood E. y cols. (2013). Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium* difficile. *The New England Journal of Medicine* 368(5), 407–415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>
- **[30]** Ooijselaar R.E. y cols. (2021). Ten-Year Follow-Up of Patients Treated with Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection from a Randomized Controlled Trial and Review of the Literature. *Microorganisms* 9(3), 548. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030548>
- **[31]** Lessa F.C. y cols. (2015). Burden of *Clostridium* difficile infection in the United States. *N Engl J Med* 372(9), 825–834. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408913>
- **[32]** Guh A.Y. y cols. (2020). Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and Outcomes. *N Engl J Med* 382(14), 1320–1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910215>
- **[33]** Dethlefsen L. y Relman D.A. (2011). Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* <https://doi.org/10.1073/pnas.1000087107>
- **[34]** Zmora N. y cols. (2018). Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell* 174(6), 1388–1405. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>
- **[35]** Suez J. y cols. (2019). The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nature Medicine* 25(5), 716–729. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x>
- **[36]** Chassaing B. y cols. (2015). Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 519(7541), 92–96. <https://doi.org/10.1038/nature14232>
- **[37]** Chassaing B. y cols. (2017). Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut* 66(8), 1414–1427. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313099>
- **[38]** Naimi S. y cols. (2021). Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. *Microbiome* 9(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00996-6>

- **[39]** Ananthakrishnan A.N. y cols. (2009). *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 38(4), 711-728. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2009.07.003>
- **[40]** Amakye D. y cols. (2025). Global Patterns of *Clostridioides difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Epidemiology, and Risk Factors. *Crohns Colitis* 360 7(2), otaf024. <https://doi.org/10.1093/crocol/otaf024>
- **[41]** Khanna S. y Pardi D.S. (2022). *Clostridioides difficile* infection: curbing a difficult menace. *Therap Adv Gastroenterol* 15, 17562848221089906. <https://doi.org/10.1177/17562848221089906>
- **[42]** Yin H. y cols. (2022). *Fusobacterium nucleatum* promotes liver metastasis in colorectal cancer by regulating the hepatic immune niche and altering gut microbiota. *Aging (Albany NY)* 14(4), 1941-1958. <https://doi.org/10.18632/aging.203914>
- **[43]** Ranjbar M. y cols. (2021). The dysbiosis signature of *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer-cause or consequences? A systematic review. *Cancer Cell Int* 21(1), 194. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01886-z>
- **[44]** Wang S. y cols. (2023). Butyrate Protects against *Clostridium difficile* Infection by Regulating Bile Acid Metabolism. *Microbiol Spectr* 11(4), e0447922. <https://doi.org/10.1128/spectrum.04479-22>
- **[45]** Riley L.W. y cols. (2013). Obesity in the United States – Dysbiosis from Exposure to Low-Dose Antibiotics?. *Front Public Health* 1, 69. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2013.00069>
- **[46]** Chen R.A. y cols. (2022). Dietary Exposure to Antibiotic Residues Facilitates Metabolic Disorder by Altering the Gut Microbiota and Bile Acid Composition. *mSystems* 7(3), e0017222. <https://doi.org/10.1128/msystems.00172-22>
- **[47]** Silvestro S. y cols. (2025). The Role of Livestock Antibiotic Use in Microbiota Dysbiosis and Neuroinflammation. *Antibiotics (Basel)* 14(6), 608. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14060608>
- **[48]** Weingarden A. y cols. (2015). Dynamic changes in short- and long-term bacterial composition following fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Microbiome* 3, 10. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0070-0>
- **[49]** Hecker M.T. y cols. (2026). Long-Term Follow-Up After Fecal Microbiota Transplantation via Freeze-Dried Capsules for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Pathog Immun* 11(1), 1-18. <https://doi.org/10.20411/pai.v11i1.868>
- **[50]** Zou J. y cols. (2026). *Clostridioides difficile*: a suspected pro-carcinogenic bacterium for gastrointestinal tumors. *Chin Med J* 139(1), 7-22. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003834>
- **[51]** Bø S. y cols. (2025). Faecal microbiota transplantation for primary *Clostridioides difficile* infection. *Tidsskr Nor Laegeforen* <https://doi.org/10.4045/tidsskr.25.0276>
- **[52]** González-Pizarro P. y cols. (2025). Lyophilised faecal microbiota transfer in capsules for recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Int J Antimicrob Agents* <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2025.107561>
- **[53]** Routy B. y cols. (2026). Fecal microbiota transplantation plus immunotherapy in non-small cell lung cancer and melanoma: the phase 2 FMT-LUMINate trial. *Nat Med* <https://doi.org/10.1038/s41591-025-04186-5>
- **[54]** Anderson S.M. y cols. (2026). Association between *Clostridioides difficile* (C. diff) Test Positivity and Colorectal Cancer (CRC) in Adults in a Multisite Hospital-Based Retrospective Cohort Analysis. *Open Forum Infect Dis* <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf695.382>

XI. Resúmenes de las referencias

[3] Reed A.D. y Theriot C.M. (2021) — Contribution of Inhibitory Metabolites and Competition...

Esta revisión examina cómo las especies comensales de *Clostridium* median la resistencia a la colonización frente a *C. difficile*. Los *Clostridia* comensales transforman los ácidos biliares primarios en ácidos biliares secundarios que suprimen la germinación de las esporas y el crecimiento vegetativo de *C. difficile*. Además, producen péptidos antimicrobianos y ácidos grasos de cadena corta que inhiben directamente a *C. difficile* y compiten por nutrientes limitantes como la prolina, importante para el crecimiento de *C. difficile* mediante la fermentación de Stickland. La pérdida de *Clostridia* comensales tras antibióticos de amplio espectro es un paso mecanístico clave hacia la susceptibilidad a la CDI. Los autores sostienen que restaurar consorcios definidos de *Clostridium* es una alternativa racional y basada en mecanismos al FMT para prevenir la CDI recurrente.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms9020371>

[10] Gregory A.L. y cols. (2021) — A short chain fatty acid-centric view of...

Esta revisión sintetiza el papel de los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) en la resistencia a la colonización por *C. difficile*. El microbioma intestinal produce acetato, propionato y butirato mediante la fermentación de la fibra; estos SCFA mantienen la función de barrera epitelial, modulan la inmunidad y señalizan directamente a *C. difficile*. Los autores proponen un modelo conceptual en el que *C. difficile* percibe la depleción de SCFA como marcador de disbiosis y regula al alza su virulencia en consecuencia para mantener su nicho. Los SCFA influyen en la esporulación, la producción de toxinas y la competencia con los comensales. La revisión sostiene que actuar sobre las vías de los SCFA — mediante la dieta, consorcios microbianos definidos o bioterapéuticos productores de SCFA— ofrece una estrategia de precisión y no antibiótica frente a la CDI, distinta del FMT.

<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009959>

[18] Suez J. y cols. (2018) — Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired...

Estudio en humanos y ratones sobre lo que ocurre con el microbioma de la mucosa intestinal tras un ciclo de antibióticos. Se compararon tres vías: recuperación espontánea, un preparado probiótico de 11 cepas y el trasplante fecal autólogo, es decir, la devolución de la propia flora congelada antes del antibiótico. El probiótico colonizó la mucosa, pero retrasó el retorno del microbioma autóctono y de la expresión génica mucosa del huésped, y la diferencia persistió durante meses. El trasplante autólogo, en cambio, logró una recuperación casi completa en pocos días. Conclusión: tras los antibióticos el probiótico no es un complemento neutro, sino que puede frenar el retorno de la flora propia; es un injerto completo de microbiota el que repone la comunidad ausente.

<https://doi.org/10.1016/j.j.cell.2018.08.047>

[20] Lewis S.J. y Heaton K.W. (1997) — Stool form scale as a useful guide to intestinal transit...

Validación original de la escala de forma de las heces de Bristol. Se midió el tiempo de tránsito intestinal total con marcadores radiopacos en 66 voluntarios, que anotaron en un diario la forma de las heces en una escala de 7 puntos y la frecuencia defecatoria. El tiempo de tránsito se correlacionó más estrechamente con la forma de las heces ($r = -0,54$) que con la frecuencia o el peso de las heces. Al modificar el tránsito con sen y con loperamida, la forma de las heces siguió el cambio ($r = -0,65$). Conclusión: registrar la forma de las heces es un modo sencillo y sensible de seguir los cambios de la función intestinal, y por ello resulta adecuado para el diario del propio paciente.

<https://doi.org/10.3109/00365529709011203>

[23] McDonald L.C. y cols. (2018) — Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile*...

Guía de práctica clínica integral de la IDSA y la SHEA sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la infección por *C. difficile* en adultos y niños. Define categorías de gravedad (no grave, grave, fulminante) y caracteriza la forma fulminante por hipotensión o shock, íleo o megacolon tóxico,

hallazgos que exigen ingreso hospitalario, tratamiento intravenoso y valoración quirúrgica. En la infección con recurrencias múltiples en la que el tratamiento antibiótico ha fracasado repetidamente, recomienda el trasplante de microbiota fecal. El documento aporta el marco internacional al que se ajustan los signos de alarma y los criterios de derivación hospitalaria del libro.

<https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>

[28] Johnson S. y cols. (2021) — Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society...

Una actualización focalizada de la guía IDSA/SHEA de 2017, limitada a las recomendaciones de tratamiento. El cambio principal es que la fidaxomicina pasa a preferirse frente a la vancomicina en el primer episodio — recomendación condicional con certeza moderada —, porque aunque la curación inicial es similar, la curación sostenida es mejor. En los episodios recurrentes también se prefiere la fidaxomicina, así como la pauta de vancomicina en descenso y pulsos. El bezlotoxumab se plantea como complemento en pacientes con alto riesgo de recurrencia. La guía señala expresamente que la vancomicina sigue siendo una opción aceptable cuando la fidaxomicina no está disponible, y el metronidazol ha quedado relegado incluso en los casos leves. Para la SIS la guía importa porque confirma que la decisión terapéutica no depende solo de la gravedad actual, sino también del riesgo de recurrencia — la dualidad en la que se apoyan las subpuntuaciones aguda y pronóstica de la SIS.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciab549>

[29] van Nood E. y cols. (2013) — Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium*...

El primer ensayo aleatorizado y controlado que comparó el trasplante de microbiota fecal con el tratamiento antibiótico estándar en la infección recurrente por *Clostridioides difficile*. Los pacientes se asignaron a tres brazos: heces de donante administradas por sonda duodenal tras un ciclo corto de vancomicina, vancomicina sola, o vancomicina con lavado intestinal. El ensayo se detuvo antes de lo previsto porque la diferencia era muy grande: en el brazo de trasplante se curó el 81 por ciento de los pacientes tras la primera infusión y el 94 por ciento contando las infusiones repetidas, frente al 31 y el 23 por ciento de los dos brazos de vancomicina. Tras el tratamiento, la diversidad de la flora fecal de los pacientes pasó a parecerse a la de los donantes. Este trabajo convirtió el trasplante de microbiota en un tratamiento basado en la evidencia y es el punto de partida de la pauta posológica del presente protocolo.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>

[30] Ooijsaar R.E. y cols. (2021) — Ten-Year Follow-Up of Patients Treated with Fecal...

Este estudio de seguimiento a largo plazo siguió durante una década a la cohorte original de van Nood y colaboradores (2013). Los autores documentan una eficacia clínica duradera sin señales tardías de seguridad —no se produjeron infecciones transmitidas a partir de las heces del donante ni nuevos trastornos inmunomediados, y la composición de la microbiota de los pacientes curados es estable—. El artículo sintetiza además una revisión de la bibliografía de los resultados de rCDI y FMT recogidos a escala global. Respaldan que la terapia de transferencia de microbiota, aplicada correctamente, es duradera y que la resolución alcanzada es de naturaleza ecológica y no meramente sintomática.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms9030548>

[31] Lessa F.C. y cols. (2015) — Burden of *Clostridium difficile* infection in the United...

Una vigilancia poblacional realizada en 2011 en diez áreas geográficas de Estados Unidos estimó la carga nacional en 453.000 infecciones por CDI y 29.300 fallecimientos anuales. El estudio constató que aproximadamente dos tercios de los casos estaban asociados a la asistencia sanitaria y que la cepa hipervirulenta NAP1 desempeñaba un papel desproporcionadamente grande. La infección recurrente afectó ese mismo año a 83.000 pacientes. Estas cifras subrayan por qué la CDI sigue siendo el objetivo prioritario de las terapias de restauración ecológica frente al tratamiento basado exclusivamente en antibióticos.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408913>

[32] Guh A.Y. y cols. (2020) — Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and...

Encuesta epidemiológica estadounidense actualizada según la cual la CDI asociada a la asistencia sanitaria disminuyó moderadamente entre 2011 y 2017 gracias a unas medidas de control de la infección más avanzadas, mientras que la CDI de origen comunitario se mantuvo sin cambios. Pese a este descenso, la tasa de recidiva se mantuvo persistentemente alta y la mortalidad a 30 días no mostró una mejora sustancial. Según los autores, el tratamiento basado en antibióticos ha alcanzado su techo de eficacia, y la prevención de la recidiva exige un giro hacia estrategias que restauren la microbiota. Refuerza la justificación clínica de la MTT basada en compatibilidad en pacientes con recidivas.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910215>

[33] Dethlefsen L. y Relman D.A. (2011) — Incomplete recovery and individualized responses of...

Estudio longitudinal realizado en Stanford que siguió el microbioma intestinal de tres personas durante 10 meses, a lo largo de dos ciclos consecutivos de ciprofloxacino, mediante secuenciación profunda del ARNr 16S. La pérdida de diversidad bacteriana fue profunda y rápida, en un plazo de 3–4 días desde el inicio del antibiótico; el retorno al estado previo al tratamiento seguía siendo con frecuencia incompleto incluso meses después de suspender el ciclo. La exposición repetida a antibióticos generó desplazamientos crecientes y no restaurables en la composición de la comunidad. Con más de 2000 citas, esta es la referencia clásica que fundamenta que la disbiosis causada por antibióticos no es un trastorno que se autocorrija, sino que puede dejar una huella ecológica duradera, algo clave en la argumentación a favor de la MTT en pacientes con antecedentes de exposición acumulada a antibióticos.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1000087107>

[34] Zmora N. y cols. (2018) — Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric...

El trabajo complementario de Suez y colaboradores (2018), que muestra que la colonización de la mucosa intestinal por los probióticos depende en gran medida de la persona: algunos individuos son «permisivos» y otros «resistentes», y en estos últimos no se detecta ningún cambio mensurable en la mucosa a partir de la ingesta oral de probióticos. El muestreo de heces por sí solo no detecta esta variabilidad: es necesario un muestreo directo de la mucosa. El resultado socava el uso empírico de los probióticos como intervención general. Al mismo tiempo, aporta la base conceptual de la terapia de microbiota personalizada y con compatibilidad testada que FindBiome operacionaliza.

<https://doi.org/10.1016/j.jcell.2018.08.041>

[35] Suez J. y cols. (2019) — The pros, cons, and many unknowns of probiotics

Amplio artículo de revisión en Nature Medicine que evalúa la evidencia clínica de la suplementación con probióticos a lo largo de varias indicaciones. Los autores documentan la heterogeneidad de los preparados probióticos, la ausencia de una dosificación estandarizada y la falta de datos rigurosos de resultados en la mayoría de los productos del mercado. Destacan riesgos concretos, entre ellos la recuperación retrasada de la microbiota tras los antibióticos y, en determinados casos, la ampliación del reservorio de genes de resistencia a antibióticos. Esta revisión constituye la base de la posición clínica categórica de la presente guía de que los probióticos, con sus formulaciones y su comercialización actuales, no forman parte de un protocolo óptimo de MTT.

<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x>

[36] Chassaing B. y cols. (2015) — Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota...

Artículo de referencia en Nature que muestra que dos emulgentes alimentarios omnipresentes —la carboximetilcelulosa (CMC, E466) y el polisorbato 80 (P80, E433)— provocaron, en concentraciones equivalentes a la exposición dietética humana, una inflamación intestinal de bajo grado y alteraron la composición de la microbiota en ratones de tipo salvaje. En ratones predispuestos a la colitis, estos mismos compuestos indujeron una colitis manifiesta. Según los autores, la exposición a emulgentes contribuye al auge de la EII y de las enfermedades metabólicas posterior a 1950. Esta es la evidencia

central en la argumentación del apartado VIII. 4. sobre la producción industrial de alimentos como vía de entrada crónica de la disbiosis.

<https://doi.org/10.1038/nature14232>

[37] Chassaing B. y cols. (2017) — Dietary emulsifiers directly alter human microbiota...

La continuación de Chassaing 2015, que extiende los resultados de los experimentos en ratón a un modelo de microbiota humana (el sistema ex vivo M-SHIME). La CMC y el P80 alteraron directamente la composición de la microbiota humana, incrementaron la expresión génica antiinflamatoria y desencadenaron la producción de flagelina y lipopolisacárido a nivel de comunidad bacteriana. Las células intestinales expuestas a la microbiota tratada con emulgentes mostraron una producción elevada de citocinas inflamatorias. El estudio confirma que los resultados en ratón son trasladables a la ecología intestinal humana y respalda la argumentación de que la reforma dietética es un elemento clínico, y no estético, de la fase de mantenimiento.

<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313099>

[38] Naimi S. y cols. (2021) — Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut...

Cribado ex vivo sistemático de los 20 emulgentes alimentarios más utilizados en el modelo MiniBioReactor Array de la microbiota intestinal humana. La CMC y el P80 volvieron a repetir sus efectos nocivos; un subconjunto de otros emulgentes generó asimismo desplazamientos relevantes desde el punto de vista inflamatorio en la composición y la expresión génica de la microbiota. El estudio muestra que el problema toxicológico va más allá de los dos compuestos mejor estudiados y respalda una posición de precaución frente a un amplio abanico de aditivos alimentarios. Aporta el fundamento empírico de la afirmación del apartado VIII. 4. de que la producción industrial de alimentos introduce numerosas perturbaciones que afectan a la microbiota.

<https://doi.org/10.1186/s40168-020-00996-6>

[39] Ananthakrishnan A.N. y cols. (2009) — *Clostridium difficile* and inflammatory bowel...

Revisión de referencia que fundamenta la relación clínica bidireccional entre la CDI y la enfermedad inflamatoria intestinal. Los pacientes con EII presentan un riesgo de CDI sustancialmente elevado; la CDI en la EII desencadena brotes, prolonga la estancia hospitalaria, aumenta la tasa de colectomías y empeora la mortalidad. Los autores destacan que el cuadro clínico del solapamiento entre EII y CDI es a menudo atípico: las pseudomembranas son infrecuentes y los marcadores endoscópicos estándar resultan poco fiables. Esta es la base de las reglas de reclasificación de los apartados III. 5. y VI. 4., que regulan el paso entre los grupos de tratamiento IBS/EII y CDI.

<https://doi.org/10.1016/j.jgtc.2009.07.003>

[40] Amakye D. y cols. (2025) — Global Patterns of *Clostridioides difficile* Infection in...

Revisión sistemática y metaanálisis recientes de 28 estudios de 11 países, con datos de más de 796.000 pacientes con EII, que estiman la tasa agrupada global de CDI en la EII en un 8,84%. Los autores documentan factores de riesgo consistentes entre áreas geográficas —afectación del colon, terapia biológica, exposición a antibióticos de amplio espectro, estancia hospitalaria prolongada— y presentan las diferencias regionales de la incidencia (Asia 11%, América del Norte 7,85%, Europa 7,92%). Documentan asimismo una peor evolución clínica: más colectomías, más recidivas, mayor mortalidad. Esta es la referencia epidemiológica más actual que respalda la lógica de reclasificación IBS/EII-CDI operacionalizada en la presente guía.

<https://doi.org/10.1093/crocol/otaf024>

[41] Khanna S. y Pardi D.S. (2022) — *Clostridioides difficile* infection

Revisión exhaustiva del grupo de CDI de la Clínica Mayo, que abarca la epidemiología, la fisiopatología, las terapias actuales y emergentes, así como los retos operativos del tratamiento de la CDI en distintos entornos asistenciales. Los autores documentan que la CDI sigue siendo la infección nosocomial

bacteriana más frecuente y destacan que el beneficio adicional obtenible de la optimización de los antibióticos es limitado. Analizan las terapias basadas en el microbioma —incluidos los preparados liofilizados en cápsulas— como la línea principal de la prevención de la recidiva. Aporta el trasfondo epidemiológico y clínico integrador de los protocolos descritos en la presente guía.

<https://doi.org/10.1177/17562848221089906>

[42] Yin H. y cols. (2022) — *Fusobacterium nucleatum* promotes liver metastasis in colorectal...

Estudio mecanicista que muestra que la administración oral de *Fusobacterium nucleatum* agrava en ratones las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal (CRC) mediante la alteración del nicho inmunitario del hígado y de la composición de la microbiota intestinal. El artículo documenta una elevación sistémica de las citocinas proinflamatorias y una acumulación de células supresoras de origen mieloide, así como una disminución de la infiltración de células NK y Th17. El estudio respalda un papel causal —y no meramente correlativo— de determinadas especies disbióticas en la progresión del CRC. Este tipo de evidencia sustenta el relato de la trayectoria crónica del apartado II. 2.

<https://doi.org/10.18632/aging.203914>

[43] Ranjbar M. y cols. (2021) — The dysbiosis signature of *Fusobacterium nucleatum* in...

Revisión sistemática que sintetiza la evidencia sobre *Fusobacterium nucleatum* tanto como marcador como impulsor del carcinoma colorrectal. Los autores analizan los factores de virulencia de la bacteria (FadA, Fap2, MORN2), su sobrerepresentación bien documentada en el tejido de CRC y su valor pronóstico como biomarcador del riesgo de CRC. Examinan la cuestión de la direccionalidad causal —causa o consecuencia— y encuentran evidencia a favor de ambos papeles; existe un consenso emergente sobre un papel patógeno contribuyente en la carcinogénesis de la mucosa. Aporta la referencia de autoridad de la trayectoria disbiosis-CRC descrita en el apartado II. 2.

<https://doi.org/10.1186/s12935-021-01886-z>

[44] Wang S. y cols. (2023) — Butyrate Protects against *Clostridium difficile* Infection by...

Estudio mecanicista sobre la CDI que muestra que el butirato —ácido graso de cadena corta producido por los Firmicutes comensales— ejerce un efecto protector frente a la CDI por varias vías que se refuerzan mutuamente: aumenta la integridad de la barrera intestinal, tiene efecto antiinflamatorio y modula el metabolismo de los ácidos biliares mediante la regulación de la hidrolasa de sales biliares y la activación de FXR. El nivel de butirato en heces de los pacientes con CDI estaba considerablemente reducido en comparación con los controles. Los resultados describen un mecanismo metabólico a través del cual una microbiota sana y diversa resiste la colonización por CDI, y a través del cual una microbiota disbiótica se vuelve permisiva. Esto sustenta la argumentación relativa a los SCFA del apartado II. 2. sobre la síntesis reducida de SCFA en la disbiosis crónica.

<https://doi.org/10.1128/spectrum.04479-22>

[45] Riley L.W. y cols. (2013) — Obesity in the United States – Dysbiosis from Exposure to...

Artículo de hipótesis de la UC Berkeley School of Public Health que vincula la trayectoria temporal de la obesidad en Estados Unidos con la intensificación paralela, en ese mismo periodo, del uso subterapéutico de antibióticos en las explotaciones ganaderas concentradas (CAFO). Los autores contrastan los datos epidemiológicos de exposición a residuos con la bibliografía experimental sobre el microbioma, que documenta cómo la exposición a antibióticos en dosis bajas perturba la ecología intestinal. Argumentan que la exposición dietética crónica a residuos de antibióticos es un impulsor probable e insuficientemente investigado de la enfermedad metabólica a nivel poblacional. Esta es una de las referencias fundamentales del apartado VIII. 3. de la presente guía sobre la proteína animal libre de antibióticos.

<https://doi.org/10.3389/fpubh.2013.00069>

[46] Chen R.A. y cols. (2022) — Dietary Exposure to Antibiotic Residues Facilitates Metabolic...

Estudio empírico que cuantifica cómo la exposición dietética crónica a residuos subterapéuticos de antibióticos (en concreto tilosina en dosis de Theoretical Maximum Daily Intake, TMDI) altera la composición de la microbiota intestinal y el metabolismo de los ácidos biliares, provocando una disfunción metabólica mensurable en modelos animales. El fenotipo asociado a la obesidad fue transferible a ratones receptores libres de gérmenes, lo que indica que el efecto está mediado por la propia microbiota alterada. La exposición en las primeras etapas de la vida provocó consecuencias metabólicas duraderas a través de la señalización de FGF15. Esta es la evidencia empírica más reciente a favor de la exclusión categórica, expuesta en el apartado VIII. 3., de la proteína animal convencional tratada con antibióticos tanto de la dieta del donante como de la del receptor tras la MTT.

<https://doi.org/10.1128/msystems.00172-22>

[47] Silvestro S. y cols. (2025) — The Role of Livestock Antibiotic Use in Microbiota Dysbiosis...

Revisión exhaustiva reciente que examina los aspectos One Health del uso de antibióticos en la ganadería, vinculando las prácticas de manejo del ganado con la perturbación de la microbiota intestinal humana, la proliferación de genes de resistencia antimicrobiana y los efectos neuroinflamatorios secundarios a través del eje intestino-cerebro. Según los autores, la exposición a antibióticos por la cadena alimentaria constituye una carga crónica de bajo grado y clínicamente relevante para la salud de la microbiota de la población. La revisión extiende la argumentación de trabajos anteriores sobre las enfermedades metabólicas al terreno de la etiología de las enfermedades neurológicas y neurodegenerativas. Respaldar el marco más amplio de la trayectoria crónica del apartado II. 2. de la presente guía.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics14060608>

[48] Weingarden A. y cols. (2015) — Dynamic changes in short- and long-term bacterial...

Caracterización longitudinal del microbioma en pacientes con CDI recurrente tras un FMT, con muestreo diario durante 28 días y posteriormente semanal durante los 84 días siguientes al tratamiento. La microbiota de los receptores se restableció rápidamente, en cuestión de días, desde un estado marcadamente disbiótico hasta una composición dentro del rango sano. La composición siguió evolucionando después, se apartó del implante original del donante y avanzó hacia una configuración estable y específica del receptor que se mantuvo en todo momento dentro del rango de microbiota sana. El artículo respalda el marco de la presente guía de que una MTT exitosa genera un ecosistema del receptor autosostenible y no una huella permanente que siga al donante.

<https://doi.org/10.1186/s40168-015-0070-0>

[49] Hecker M.T. y cols. (2026) — Long-Term Follow-Up After Fecal Microbiota Transplantation...

Este estudio de cohorte retrospectivo de 2026 siguió, en dos hospitales universitarios estadounidenses, a 129 pacientes tratados con cápsulas orales de FMT liofilizadas por CDI recurrente, con una mediana de seguimiento de 182 semanas: se trata del resultado a largo plazo más relevante del FMT en cápsulas y coincide casi por completo con el formato de cápsula liofilizada utilizado en el protocolo de MicroBiome Bank. El 89% de la cohorte tenía tres o más episodios previos de CDI; a los tres meses, el 80% de los pacientes no había presentado recidiva, y el 20% que no respondió a la terapia inicial pudo tratarse mayoritariamente con éxito con un FMT repetido. A lo largo del prolongado seguimiento, solo el 17% de los pacientes experimentó un nuevo episodio de CDI, y buena parte de ellos también pudo tratarse con éxito con un FMT repetido. El estudio confirma que el FMT oral en cápsulas liofilizadas es una terapia duradera, reproducible y procedente de la práctica clínica real para los casos de difícil manejo de la CDI recurrente.

<https://doi.org/10.20411/pai.v11i1.868>

[50] Zou J. y cols. (2026) — *Clostridioides difficile*

Esta revisión de 2026 publicada en el Chinese Medical Journal sintetiza la evidencia más reciente de modelos murinos y estudios clínicos según la cual el *C. difficile* toxigénico no es solo un patógeno agudo, sino también, de manera plausible, un factor crónico promotor de la carcinogénesis en el carcinoma colorrectal. Los autores integran las observaciones sobre el daño epitelial causado por TcdA/TcdB, la senescencia celular, el estrés oxidativo, la formación de biopelículas y la reorganización metabólica, y argumentan que el portador crónico y asintomático de *C. difficile* puede participar en el mantenimiento de ese terreno disbiótico que favorece la aparición del CRC. Cabe destacar que, según la revisión, la frecuencia de detección de *C. difficile* es del 60% en el tejido tumoral colorrectal y del 20% en el tejido sano adyacente, mientras que un título de anti-TcdB-IgG por encima del umbral se encuentra en el 66,7% de los pacientes con CRC y en el 30,8% de los controles sanos. El artículo formaliza la conexión conceptual entre las trayectorias aguda y crónica descrita en el apartado II. de la presente guía.

<https://doi.org/10.1097/CM9.00000000000003834>

[51] Bø S. y cols. (2025) — Faecal microbiota transplantation for primary...

Este informe de caso noruego describe a un paciente de sesenta y tantos años que sufrió un primer episodio de CDI y optó por un FMT en lugar del ciclo antibiótico estándar. El paciente alcanzó la ausencia completa de síntomas tras un único FMT rectal y no presentó recidiva durante el seguimiento. Los autores enmarcan el caso en el ensayo de fase III COLONIZE (NCT03796650), que se interrumpió en el análisis intermedio predefinido tras demostrar la no inferioridad del FMT frente a la vancomicina en la CDI primaria. En conjunto, estos datos amplían el papel clínico del FMT más allá del nicho de la CDI recurrente hasta el tratamiento de la infección primaria, convirtiéndose en una posición cada vez más importante para los marcos de restauración ecológica como el que sustenta esta guía.

<https://doi.org/10.4045/tidsskr.25.0276>

[52] González-Pizarro P. y cols. (2025) — Lyophilised faecal microbiota transfer in capsules...

Este estudio de cohorte multicéntrico realizado en España en 2025 analizó a 36 pacientes (38 procedimientos) con CDI recurrente múltiple, con una mediana de edad de 78,5 años y una mediana de cuatro episodios previos. El preparado liofilizado en cápsulas mostró una eficacia favorable a los tres meses en este grupo de pacientes de edad avanzada y refractarios al tratamiento, manteniendo al mismo tiempo una buena tolerabilidad. Los autores señalan que los fracasos del FMT pueden tratarse con éxito con una terapia adicional, que no tiene por qué ser necesariamente un nuevo FMT, lo que respalda vías de escalada flexibles. El artículo valida el FMT en cápsulas listo para usar como alternativa logísticamente más sencilla a la administración por colonoscopia, algo que encaja directamente con el formato utilizado en el protocolo de MicroBiome Bank, tal como se describe también en el apartado IV.

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2025.107561>

[53] Routy B. y cols. (2026) — Fecal microbiota transplantation plus immunotherapy in non-small...

Este ensayo de fase II de 2026 publicado en Nature Medicine evaluó un FMT procedente de donantes sanos como dosis oral única en cápsulas, administrada antes de la terapia de primera línea con inhibidores de puntos de control inmunitario, en 20 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (anti-PD-1) y 20 pacientes con melanoma metastásico (anti-PD-1 + anti-CTLA-4). La variable principal fue la tasa de respuesta objetiva. En ambas cohortes se observó una eficacia prometedora, y la respuesta se asoció a una pérdida basal de especies bacterianas significativamente mayor, lo que se interpreta como una integración más completa de la microbiota del donante en un ecosistema del receptor menos competitivo. El estudio amplía la aplicación del FMT más allá de la CDI hasta la oncología y respalda el paradigma más general de que la composición de la microbiota es un determinante clínicamente relevante del desenlace de las enfermedades inmunomediadas, aportando así una validación prospectiva para la trayectoria de enfermedad crónica (apartado VI. 3.) y para las consecuencias a largo plazo de la resolución de la disbiosis.

<https://doi.org/10.1038/s41591-025-04186-5>

[54] Anderson S.M. y cols. (2026) — Association between *Clostridioides difficile* (C. diff) Test...

Este análisis de cohorte retrospectivo multicéntrico basado en historias clínicas electrónicas (EHR) de 2026 examinó la relación entre la positividad de la prueba de *C. difficile* y el carcinoma colorrectal incidente posterior, y aportó por primera vez evidencia humana a gran escala procedente de la práctica clínica real que complementa los datos previos de modelos murinos y mecanicistas. Tanto con modelización de riesgos proporcionales de Cox no ajustada como multivariable (controlada por los factores de riesgo de CRC), los autores hallaron que la positividad recurrente de la prueba de *C. difficile* se asociaba a un mayor riesgo de CRC incidente en comparación con la cohorte no expuesta. El estudio salva directamente la brecha entre el mecanismo (tumorigénesis mediada por toxinas en modelos murinos) y el riesgo humano a nivel poblacional, reforzando sustancialmente el argumento clínico a favor de la resolución —y no meramente del tratamiento— de la CDI recurrente, tal como se expone en varios puntos de esta guía.

<https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf695.382>