

El trasplante de la microbiota fecal: La coprofagia del presente

ALEJANDRO BORREGO-RUIZ¹, JUAN J. BORREGO²

¹Departamento de Psicología Social y de las Organizaciones, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), Madrid.

²Departamento de Microbiología, Universidad de Málaga.

 jjborrego@uma.es

Introducción

El tracto gastrointestinal humano está colonizado por numerosas especies bacterianas que cumplen importantes funciones, como la digestión de los nutrientes, la maduración del epitelio del colon, la intervención en el eje intestino-cerebro, y la protección contra microorganismos patógenos (Wang *et al.*, 2019). Diferentes estudios han reportado que la microbiota intestinal (MI) humana de una persona adulta sana está compuesta por 12 filos bacterianos (más del 93% pertenecen a los filos Actinomycetota, Bacillota, Bacteroidota, y Pseudomonadota), 18 familias (las predominantes son *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae*, y *Ruminococcaceae*), y 59 géneros, siendo el más abundante el género *Bacteroides* (Borrego-Ruiz and Borrego 2024; Costea *et al.*, 2018) (Fig. 1). La MI humana difiere de un individuo a otro, y es relativamente estable y resiliente a lo largo del tiempo (Lozupone *et al.*, 2012); sin embargo, diferentes factores ambientales, incluyendo hábitos nutricionales, tratamiento con antibióticos, y el uso de drogas u otros fármacos, pueden alterar su equilibrio natural ("disbiosis"), lo que influye potencialmente en el desarrollo de condiciones fisiológicas y psiquiátricas (David *et al.*, 2014; Rashid *et al.*, 2015). Además, diversos tipos de patologías están directamente relacionadas con la MI, tales como infecciones microbianas, enfermedades autoinmunes, enfermedades del sistema endocrino, y trastornos psiquiátricos y psicológicos (Borrego-Ruiz and Borrego 2024; Collado *et al.*, 2015; Cryan *et al.*, 2019).

En la actualidad, se están aplicando varias estrategias terapéuticas para corregir la “disbiosis” intestinal, como el

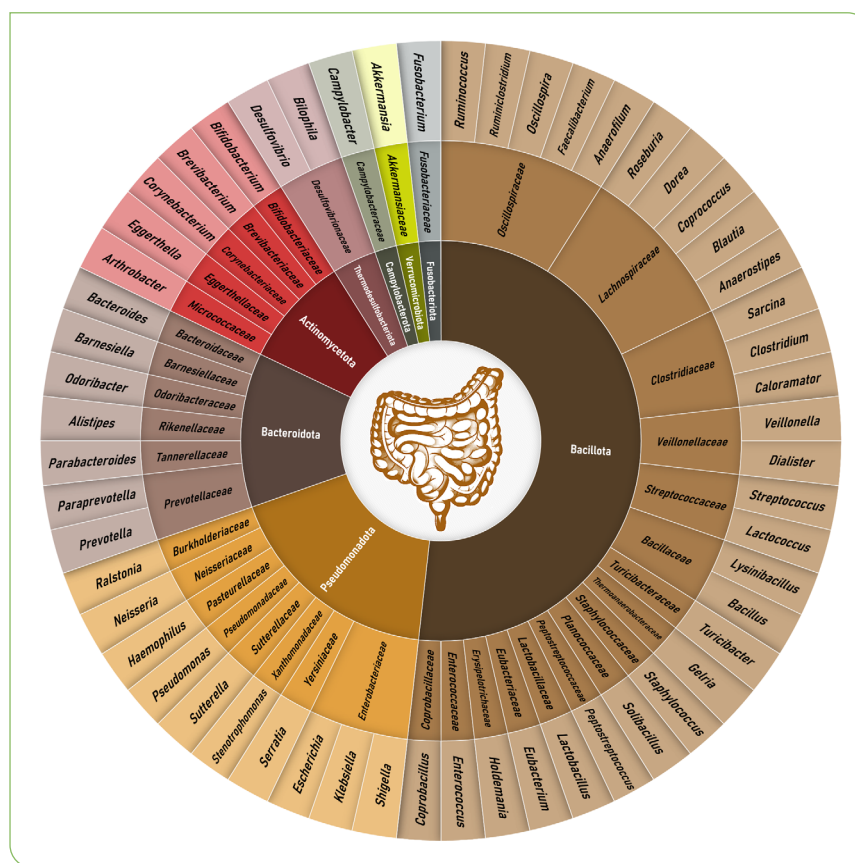


Figura 1. Composición de la MI bacteriana de un individuo sano a nivel de filos (anillo interior), familias (anillo intermedio), y géneros (anillo exterior) (Borrego-Ruiz and Borrego 2024).

uso de probióticos, prebióticos, sinbióticos, parabióticos o posbióticos, pero con la mayoría de ellas no se han obtenido resultados concluyentes, excepto con el uso de una peculiar técnica: el trasplante de la microbiota fecal (TMF). El TMF es un método empleado para modificar y normalizar directamente la composición de la MI, y se realiza transfiriendo heces de un

donante sano al tracto gastrointestinal de otro paciente con la finalidad de alcanzar la homeostasis o “eubiosis” y, de esta manera, obtener beneficios terapéuticos en el receptor, tales como resistencia a la colonización por patógenos microbianos, restauración de metabolitos, y funcionalidad del sistema inmune intestinal (Ademe 2020; Gupta and Khanna 2017).

Historia de la coprofagia

Los primeros registros que se conocen de la utilización de excrementos con fines terapéuticos en humanos se remontan a la dinastía Don-jin (siglo IV) en China. Por aquel entonces, la materia fecal humana se denominaba “sopa dorada” y se utilizaba como remedio terapéutico en pacientes con diarrea aguda. No obstante, la medicina china popular ya había utilizado previamente diferentes fórmulas fecales procedentes de distintos animales (golondrinas, gusanos de seda, gallinas, ratas, ballenas, conejos, murciélagos y palomas) para el tratamiento de diversas patologías, tales como dolores abdominales, diarreas, infecciones del oído o reuma, además de como agentes antipiréticos, detoxificantes y diuréticos (Leung and Cheng 2019). Estas prácticas se extendieron hasta la dinastía Ming en el siglo XVI, periodo en el que se describe la aplicación de suspensiones fecales frescas o fermentadas en pacientes con afecciones gastrointestinales, como diarrea, estreñimiento y dolor abdominal (Zhang *et al.*, 2012). Varias obras farmacéuticas publicadas en Europa, entre los siglos XVII y XVIII, incluían discusiones extensas sobre el uso de remedios excrementales destinados a ser ingeridos por vía oral o a ser aplicados tópicamente para el tratamiento de muchas enfermedades. Algunos de estos escritos fueron: la *Pharmacopoea Nova* de Johan David Ruland (1644), la *Opera Omnia* de Michael Etmüller (1690), la *Dreck Apotheke* de Franz Christian Paullini (1696), y la *Chylogologia* de Martin Schurig (1725) (Moore 2018a).

En la segunda mitad del siglo XIX, algunos psiquiatras centroeuropeos consideraron el fenómeno relacionado con la ingestión de materia fecal (“coprofagia” o “escatofagia”) como una aplicación farmacológica frecuente entre médicos y farmacéuticos europeos, o como una desviación conductual perversa y psicopatológica, que podía desencadenar trastornos mentales a través de la autointoxicación (Moore 2018a). En 1880, el médico alemán Ludwig Brieger estableció una conexión explícita entre los microorganismos intestinales, en especial los anaerobios, y la generación de subproductos tóxicos (Sullivan-Fowler 1995). La asunción de que la práctica de la coprofagia era una desviación de la conducta humana fue la base de la genealogía de los conceptos freudianos relativos a la “sublimación defecatoria en la infancia”, y de su asociación con el desarrollo psi-

cossexual del menor (Moore 2018b). Cabe suponer que el motivo principal del cambio en la discusión sobre la coprofagia en la segunda parte del siglo XIX se podría deber al planteamiento del nuevo modelo bacteriológico de la enfermedad, que había comenzado a desplazar al modelo miasmático de la medicina galénica, en base a las investigaciones de Louis Pasteur. Además, John Snow había demostrado la transmisión fecal del cólera en su obra *On the mode of communication of cholera* (1849).

En el siglo XX, aunque se continuaron usando los excrementos como instrumentos terapéuticos en humanos, sobre todo en la Segunda Guerra Mundial, durante la cual se aplicaron heces de camellos a los soldados con enfermedades gastrointestinales (Lewin 2001), no fue hasta finales de la década de los años 50, cuando tuvo lugar una aproximación científica respecto a su aplicación (Eiseman *et al.*, 1958). Desde la década de 1980, se han desarrollado diferentes estudios sobre la potencial efectividad de la coprofagia en diversas poblaciones de pacientes, incluyendo menores con problemas gastrointestinales, menores y adultos con discapacidad mental, adultos mayores con demencia avanzada, y adultos con psicosis disociativa (Bugle and Rubin 1993; Nissen and Haggag 1987). Asimismo, la coprofagia se ha continuado vinculando a desviaciones comportamentales relacionadas con trastornos neurodegenerativos (Josephs *et al.*, 2016), con trastornos psiquiátricos (Lingeswaran *et al.*, 2009), o con trastornos parafilicos en los que se diferencia la coprofagia (comer deyecciones propias o de otra persona) de la coprofilia, que se refiere a la práctica en la que un individuo se excita sexualmente al ver, oler o manipular heces, así como ante el hecho de fantasear con otra persona que realiza estas actividades (Arnone *et al.*, 2024).

Sin embargo, el uso de excrementos humanos como un remedio terapéutico ha regresado en la actualidad en forma de TMF, principalmente para el tratamiento de infecciones producidas por *Clostridium difficile*, con una eficacia mayor que la quimioterapia antibiótica (Bakken 2015; Gough *et al.*, 2011), y para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa (Borody *et al.*, 1989; 2003; Kunde *et al.*, 2013). También se conoce que una gran cantidad de animales exhiben zoofarmacognosia coprofágica; es decir, la capacidad intuitiva de automedicarse con

sus propias defecaciones, ya sea mediante conductas aprendidas, como ocurre en los primates, o a través de mecanismos adaptativos innatos, como ocurre en una variedad considerable de insectos y en algunos lagomorfos (de Roode *et al.*, 2013; Huffman 2003).

Aplicaciones actuales y potenciales del TMF

Desde que el TMF fue aprobado por la FDA en 2013 como un método útil para el control microbiológico de infecciones por *C. difficile*, reclasificado como *Clostridioides difficile*, el uso de este procedimiento se ha visto incrementado exponencialmente en otros ámbitos. En la Tabla 1 se muestran las principales aplicaciones actuales y potenciales del TMF en los ámbitos clínicos y psiquiátricos.

Conclusiones y líneas futuras

Hasta el momento presente, el TMF no es un tratamiento estandarizado y los protocolos utilizados difieren entre sí. Además, la legislación vigente respecto al uso de esta técnica no es uniforme y se requiere una homogenización de normativa en un futuro próximo. Aunque el TMF ha sido aprobado en Estados Unidos, Canadá y el Reino Unido, su regulación a nivel global debería ser un requerimiento urgente considerando el interés que ha suscitado este procedimiento. La ruta de administración del TMF es otro aspecto importante de discusión, por lo que se necesitan estudios para conocer las ventajas e inconvenientes de los distintos mecanismos utilizados: vía oral por cápsulas fecales, vía duodenal por tubos, vía gastrointestinal superior por endoscopias, o vía gastrointestinal inferior por colonoscopias o enemas.

En general, el procedimiento de TMF parece seguro, al menos para el tratamiento de *C. difficile*, aunque se requieren estudios a largo plazo sobre los posibles efectos adversos en los pacientes receptores. Las consecuencias colaterales ocurren más frecuentemente en pacientes con colitis ulcerosa o con enfermedad de Crohn, y suelen consistir en la aparición de fiebre, bacteremia e incremento de la proteína C reactiva, pudiéndose explicar por la acción de la microbiota trasplantada sobre la mucosa inflamada de estos pacientes.

TABLA 1	
APLICACIONES TERAPÉUTICAS DEL TMF	
(de acuerdo con Ooijsaar et al., 2019; Wang et al., 2019; Wang et al., 2022)	
Patologías	Diana de la terapia
Infecciones microbianas	Infecciones por <i>C. difficile</i>
	Microorganismos multirresistentes (MDRO)
	Síndrome de disfunción multiorgánica
	Infecciones por <i>Helicobacter pylori</i>
	Infecciones víricas (hepatitis B, norovirus, citomegalovirus, SARS-CoV-2)
	Infecciones fúngicas
Enfermedades gastrointestinales	Enfermedad de Crohn
	Colitis ulcerosa
	Síndrome del colon irritable
	Enfermedad inflamatoria del colon
	Estreñimiento
	Pouchitis (reservoritis) crónica
	Intolerancias alimentarias (enfermedad celíaca)
Enfermedades extraintestinales	Diabetes tipo 2
	Obesidad mórbida
	Esteatohepatitis no alcohólica
	Síndrome metabólico
	Encefalopatía hepática
	Fibromialgia
Desórdenes del sistema inmune	Esclerosis múltiple
	Púrpura trombocitopénica inmune
	Enfermedad de injerto contra hospedador
	Síndrome de la fatiga crónica
	Colitis alérgica
Trastornos psiquiátricos y psicológicos	Enfermedad de Parkinson
	Trastorno del espectro autista
	Enfermedad de Alzheimer
	Trastorno depresivo mayor
	Ansiedad
	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
	Trastorno bipolar
	Esquizofrenia

Conforme aumenta el interés en el tratamiento por TMF también surge la necesidad de una estandarización en cuanto a las suspensiones fecales de los donantes. Para conseguir este objetivo se debe aumentar el número y la calidad de los bancos de heces, como el *OpenBiome* y el *Netherlands Donor Feces Bank*, y se debe fomentar que operen a nivel institucional, tanto nacional como internacionalmente. Las nuevas líneas futuras de actuación se deberían enfocar en una identificación

exhaustiva de la MI, en definir sus funciones, y en manipular esta MI con mayor precisión. De esta forma, se podrían abordar TMF más personalizados que estén destinados a pacientes de acuerdo con la tipología de sus patologías.

La base de datos *ClinicalTrials.gov* recoge más de 200 estudios en los que se han aplicado el TMF, lo que indica que este procedimiento ha sido aceptado plenamente por la comunidad científica. No obstante,

todavía existen interrogantes que deben ser resueltos en un futuro próximo. Por ejemplo, los mecanismos implicados en la eficacia de este tratamiento son desconocidos, ya que el contenido del TMF es complejo, incluyendo bacterias viables e inactivadas, así como otros microorganismos integrados en el viroma y en el microbioma, además de sustancias químicas (ácidos biliares, ácidos grasos de cadena corta, proteínas, etc.), ignorándose qué componentes en concreto son los necesarios para la eficacia terapéutica del TMF.

En los últimos años, la tecnología del TMF ha ido evolucionando y dos nuevas alternativas han abierto nuevas perspectivas en el uso de este procedimiento para el tratamiento de las infecciones recurrentes por *C. difficile*: el trasplante de la microbiota lavada (siglas en inglés: WMT) y el trasplante de esporas. Los estudios preclínicos han demostrado que el WMT es un método más seguro, más preciso y con un mayor control de calidad que el uso del TMF con materia fecal sin tratar. Las esporas purificadas del filo *Bacillota* procedentes de heces tratadas con etanol (SER-109) han sido empleadas ya en Estados Unidos como una nueva estrategia, pero todavía no se han realizado estudios comparativos controlados de estas técnicas, ni se han investigado sus posibles efectos colaterales a largo plazo.

Bibliografía

➤ **Ademe M** (2020) Benefits of fecal microbiota transplantation: A comprehensive review. *J Infect Dev Ctries* 14:1074-1080.

➤ **Arnone JM, Conti RP, Preckajlo JH** (2024) Coprophilia and coprophagia: A literature review. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 30:8-16.

➤ **Bakken JS** (2015) Feces transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: US experience and recommendations. *Microb Ecol Health Dis* 26:27657.

➤ **Borody TJ, George L, Andrews P, Brandl S, Noonan S, Cole P et al.** (1989) Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J Aust* 150:604.

- **Borody TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O** (2003) Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol* 37:42e7.
- **Borrego-Ruiz A, Borrego JJ** (2024) An updated overview on the relationship between human gut microbiome dysbiosis and psychiatric and psychological disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 128:118061.
- **Bugle C, Rubin HB** (1993) Effects of a nutritional supplement on coprophagia: a study of three cases. *Res Dev Disabil* 14:445-456.
- **Collado MC, Rautava S, Isolauri E, Salminen S** (2015) Gut microbiota: a source of novel tools to reduce the risk of human disease? *Pediatr Res* 77:182e8.
- **Costea PI, Hildebrand F, Arumugam M, Bäckhed F, Blaser MJ, Bushman FD et al.** (2018) Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol* 3:8-16.
- **Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M et al.** (2019) The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev* 99:1877-2013.
- **David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE et al.** (2014) Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505:559-563.
- **de Roode JC, Lefèvre T, Hunter MD** (2013) Self-medication in animals. *Science* 340:150-151.
- **Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ** (1958) Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 44:854e9.
- **Gough E, Shaikh H, Manges AR** (2011) Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 53:994e1002.
- **Gupta A, Khanna S** (2017) Fecal microbiota transplantation. *JAMA* 318:102.
- **Huffman MA** (2003) Animal self-medication and ethnomedicine: exploration and exploitation of the medicinal properties of plants. *Proc Nutr Soc.* 62:371-381.
- **Josephs KA, Whitwell JL, Parisi JE, Lapid MI** (2016) Coprophagia in neurologic disorders. *J Neurol* 263:1008-1014.
- **Kunde S, Pham A, Bonczyk S, Crumb T, Duba M, Conrad Jr H et al.** (2013) Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56:597e601.
- **Leung PC, Cheng KF** (2019) Fecal microbiota transplantation: Historical review and current perspective. *World J Meta-Anal* 7:423-427.
- **Lewin RA** (2001) More on merde. *Perspect Biol Med* 44: 594-607.
- **Lingeswaran A, Vijayakumar V, Dinesh J** (2009) Entomophagy and coprophagy in undifferentiated schizophrenia. *Indian J Psychol Med* 31:52-53.
- **Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R** (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 489:220-30.
- **Moore AM** (2018a) Coprophagy in nineteenth-century psychiatry. *Microb Ecol Health Dis.* 29:1535737.
- **Moore AM** (2018b) Situating the anal Freud in nineteenth century imaginaries of excrement and colonial primitivity. In: Mathias M, Moore AM, Eds. *Gut feeling and digestive health in nineteenth-century literature, history and culture*, p. 55-84. New York: Palgrave.
- **Nissen T, Haggag A** (1987) Coprophagic behaviour in major affective disorder: a case report. *Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift* 41:219-221.
- **Ooijevaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, Kuijper EJ, Keller JJ** (2019) Clinical application and potential of fecal microbiota transplantation. *Annu Rev Med* 70:335-351.
- **Rashid MU, Zaura E, Buijs MJ, Keijser BJ, Crielaard W, Nord CE et al.** (2015) Determining the long-term effect of antibiotic administration on the human normal intestinal microbiota using culture and pyrosequencing methods. *Clin Infect Dis* 60:S77e84.
- **Sullivan-Fowler M** (1995) Doubtful theories, drastic therapies: autointoxication and faddism in the late nineteenth and early twentieth centuries. *J Hist Med Allied Sci* 50:364-390.
- **Wang JW, Kuo CH, Kuo F C, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ et al.** (2019). Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc* 118:S23-S31.
- **Wang Y, Zhang S, Borody TJ, Zhang F** (2022) Encyclopedia of fecal microbiota transplantation: a review of effectiveness in the treatment of 85 diseases. *Chin Med J* 135:1927-1939.
- **Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G** (2012) Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 107:1755.