

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL COMO ESTRATEGIA
TERAPÉUTICA EN PACIENTES INFECTADOS CON VIH**

POR


DRA. LAURA MARINA NUZZOLO SHIHADDEH

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

DICIEMBRE DE 2019

**TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL COMO ESTRATEGIA
TERAPÉUTICA EN PACIENTES INFECTADOS CON VIH**

Aprobación de la tesis:



Dr. med. Adrián Camacho Ortiz
Director de tesis




Dr. Eduardo Pérez Alba
Coordinador de enseñanza



Dr. Michel Fernando Martínez Reséndez
Coordinador de Investigación



Dr. med. Javier Ramos Jiménez
Jefe de Servicio



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de estudios de posgrado

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, que ha estado a mi lado siempre brindándome su amor y apoyo incondicional.

Vincenzo, Yamila, Mauricio y Gabriel.

A mis profesores, por enseñarme de infectología, de ejercicio médico ejemplar y de vocación.

Dr. Camacho, Dr. Martínez, Dr. Ramos, Dr. Pérez, Dr. Hernández, Dr. Lara.

A quienes formaron parte del equipo que hizo posible la materialización de este proyecto y confiaron en mi para llevarlo a cabo.

Dr. Camacho, Dr. Dávila, Dra. Garza, Dra. Bocanegra, Dra. Flores, Dra. Fabela, QFB Bustos.

A mis compañeros, que se convirtieron en amigos invaluable.

Christian y Teresa.

Gracias inmensurables

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	4
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	9
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	10
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	11
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	17
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	21
Capítulo VIII	

8. CONCLUSIÓN	23
Capítulo IX	
9. ANEXOS	24
9.1 Carta de Consentimiento informado	24
9.2 Diseño del estudio	31
9.3 Distribución de tratamiento antirretroviral en cada grupo	32
9.4 Conteo de linfocitos CD4+ en grupo de TARV + TMF vs TARV + Placebo	33
9.5 Carga Viral de VIH en grupo de TARV + TMF vs TARV + placebo	34
Capítulo X	
10.BIBLIOGRAFÍA	35

INDICE DE TABLAS

Tabla 1

Caracterización de Linfocitos CD4+ 19

Tabla 2

Caracterización de carga viral de VIH 19

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT: Alanina transaminasa

AST: Aspartato transaminasa

IL-1b: Interleucina 1b.

PCR: Reacción en Cadena Polimerasa

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

TARV: Tratamiento Antirretroviral

TMF: Trasplante de materia fecal

TNF: Factor de necrosis tumoral

CAPITULO I

RESUMEN

Introducción: El tratamiento antirretroviral, por sí solo, no ha demostrado ser efectivo contra la disbiosis e inflamación crónica observada en pacientes que viven con virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El trasplante de microbiota fecal (TMF) se muestra como una estrategia terapéutica prometedora en la disminución de inflamación crónica y mejoría de la restitución inmune resultando necesaria la realización de estudios que permitan conocer todos sus beneficios, tolerabilidad y limitaciones.

Objetivo: Determinar la diferencia en la respuesta inmunológica (expresada en conteo de linfocitos CD4+) y virológica (expresada en carga viral de VIH) de pacientes que reciben TARV y TMF vs TARV y placebo en las primeras 12 semanas de tratamiento.

Metodología: Estudio prospectivo, doble ciego, controlado con placebo, comparativo, llevado a cabo entre junio de 2018 y junio de 2019 en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Involucra a 22 pacientes que viven con VIH, sin TARV previo, sin infecciones oportunistas al momento de la inclusión en el estudio. Se aleatorizaron dos grupos independientes de variables continuas 1: 1 a TMF + TARV versus Placebo + TARV.

Se administró TMF o placebo, a través de 60 cápsulas congeladas de microbiota fecal (15 dos veces al día durante 2 días) a intervalos de 1 semana antes del inicio de TARV, día cero, semana 4, semana 8, semana 12 y semana 24 después del inicio de TARV. En cada visita, se realizó consulta médica, recolección de muestras de suero para la carga viral del VIH y determinación del recuento de linfocitos T CD4.

Resultados: 22 pacientes fueron incluidos en el estudio, aleatorizados 1:1. De ellos, 18 pacientes que completaron 12 semanas de seguimiento, 10 en el grupo de TARV + TMF y 8 en el grupo de TARV y placebo.

En cuanto a la respuesta inmunológica, la mediana de Linfocitos CD4+ inicial fue de 358 cel/uL en el grupo de TARV + TMF y de 282.5 cel/uL en el grupo de TARV y Placebo. ($p=0.15$, IC 95% 0.18-0.99). En la semana 12 la mediana de linfocitos CD4+ en el grupo de TARV y TMF fue de 458.5 cel/uL y en el de TARV y placebo 337.5 cel/uL ($p=0.23$ IC 95% 0.15-0.74). La elevación porcentual de Linfocitos CD4+ a las 12 semanas en comparación a la determinación basal fue de 28.07% en el grupo de TARV y TMF y de 19.29% en el grupo de TARV y placebo.

Con respecto a la respuesta virológica, la mediana inicial de carga viral de VIH fue de 40400 copias/mm³ en el grupo de TARV y TMF, y de 42871 copias/mm³ en el grupo de TARV y placebo ($p= 0.97$, IC 95% 0.0000-0.0003). en la determinación de carga viral de VIH durante la semana 8 y 12 de seguimiento, la mediana fue de 40 copias/mm³ para ambos grupos. ($p= 0.71$, IC 95% 0.003-0.000) ($p=0.96$, IC 95% 0.0074-0.0975)

En relación a la tolerabilidad y los eventos adversos asociados al TMF por cápsulas; 2 pacientes del grupo de TARV y TMF y 2 pacientes del grupo de TARV y placebo refirieron dolor abdominal 3/10 en la escala subjetiva de dolor en los primeros 30 minutos luego de la ingesta de las cápsulas, autolimitándose en los siguientes 30 minutos.

Conclusion: Hasta este momento no hay reportes de TMF en pacientes que viven con VIH y no han recibido tratamiento antirretroviral. La respuesta inmunológica, expresada en incremento de linfocitos CD4, y virológica, expresada en descenso de carga viral de VIH, fue similar en ambos grupos. El estudio demostró tolerabilidad y seguridad del TMF a través de cápsulas congeladas en paciente que viven con VIH, sin importar su conteo basal de linfocitos CD4+ y que aún no inician TARV.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha constituido un reto terapéutico desde su descripción, y es una de las entidades infecciosas con mayor investigación durante los últimos 30 años. (1, 2) En la actualidad, el tratamiento antirretroviral (TARV) ha transformado la vida de pacientes que viven con VIH gracias al desarrollo de más de 20 drogas antirretrovirales aprobadas por la U.S Food and Drug Administration (FDA), que hoy en día son accesibles casi universalmente. (1)

A pesar de la efectividad del TARV en reducir y suprimir replicación viral a niveles menores de la capacidad de detección en sangre, la activación inmune con inflamación secundaria que persiste a pesar de esto, se ha asociado a complicaciones metabólico-inflamatorias como cardiopatías, enfermedades hepáticas y renales, síndrome metabólico, envejecimiento acelerado, alteraciones neurocognitivas y osteoporosis (3), explicando mayor morbilidad en individuos que viven con VIH en comparación a la población general.(4)

Es conocido que la infección por VIH conlleva inicialmente a una disminución abrupta de linfocitos CD4 en el tejido linfoide intestinal (5), a la depleción de subpoblaciones de linfocitos T CD4 como Th17 y Th22 responsables de la inmunidad de la mucosa y a un cambio radical en el microbioma intestinal.

Esta modificación del microbioma intestinal es predominante en el género *Proteobacteria* conllevando a mayor colonización por bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* que tiene propiedades patógenas. (6,7)

Además, se ha propuesto que una de las posibles vías por las que la disbiosis intestinal está asociada a la pérdida de linfocitos Th17 es la presencia de un mayor número de especies catabolizadoras de triptófano por la vía de quinurenina en relación al número de Th17, lo que disminuiría la función de estas células en la prevención de la translocación de microorganismos (8). Por lo que se espera que, entre menor diversidad de bacterias, menor será la recuperación de los linfocitos CD4 y mayor será la translocación microbiana y activación monocitaria. (9)

El TARV no ha demostrado ser efectivo contra la disbiosis observada en estos pacientes. Se han propuesto teorías como la latencia del virus en intestino, la inflamación crónica mediada por interleucinas, la translocación microbiana y los efectos directos de los medicamentos antirretrovirales en la población bacteriana intestinal como causas de esta disbiosis persistente. (10)

Por otro lado, ha sido descrita mayor producción de citosinas pro-inflamatorias y marcadores de activación de monocitos como factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 10 (IL10), CD14 soluble, interleucina 1b (IL-1b) e interferón gamma en pacientes aún cuando reciben TARV en comparación a la población general. (11, 12)

La inflamación provocada por el sistema innato y adaptativo es considerada un predictor independiente de morbi-mortalidad. (13) Por esta razón, una de las mayores necesidades de los pacientes que viven con VIH, además del acceso a TARV, son las intervenciones designadas a mejorar la disbiosis intestinal y a disminuir la respuesta inflamatoria que puede promover replicación viral, posible progresión a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y mayor morbimortalidad por otras entidades. (14,15,16,17)

Diversas intervenciones se han propuesto para intentar generar una herramienta que mejore la inflamación crónica y la disbiosis en esta población. Nowak et al. concluyeron que el TARV disminuye significativamente el componente *Prevotella* del microbioma intestinal y que, en al menos 10 meses, no se restituye la disbiosis. (9) Scagnolari *et al.* a su vez describieron, en un estudio piloto, que los probióticos reducen significativamente marcadores de inflamación en líquido cefalorraquídeo y en tejido linfoide intestinal de pacientes que viven con VIH. (18)

Serrano-Villar et al. examinaron metabolitos de microbiota intestinal en casos de pacientes que viven con VIH recibiendo TARV y controles sanos encontrando asociación entre la recuperación de linfocitos CD4 y la mejoría parcial en el metabolismo intestinal. (19)

Así mismo, Pérez-Santiago concluyó que el aumento de la ingesta de lactobacilos pudiera contribuir a la recuperación de la función inmune y que esta estrategia debe considerarse como blanco importante para pacientes que pueden suprimir su carga viral con TARV pero que no han recuperado adecuadamente sus linfocitos CD4+. (20)

Finalmente, el trasplante de microbiota fecal (TMF) se ha descrito en diversos estudios experimentales en un espectro de condiciones médicas asociadas con disbiosis del microbioma intestinal con efectos beneficiosos ya bien descritos en entidades como enfermedad inflamatoria intestinal e infección recurrente por *Clostridioides difficile*. (21)

Hensley et al. estudiaron la efectividad del trasplante de microbiota fecal como una posibilidad terapéutica para macacos infectados por VIH, con la conclusión que no solo fue bien tolerado y seguro, sino también hubo aumento de células Th17 y Th22 con menor activación de linfocitos CD4, reducción marcadores de inflamación y aumento de la alfa diversidad del microbioma intestinal. (22, 23)

Por otro lado, Vujkovic *et al.* administraron trasplante de microbiota fecal en dosis única a pacientes con infección por VIH evidenciando una restauración moderada del microbioma intestinal en aquellos que recibían TARV y se encontraban en supresión viral óptima. (24)

Por lo previo, el potencial del trasplante de microbiota fecal como estrategia terapéutica para la disminución de inflamación crónica y mejoría de la restitución inmune ha sido prometedor, resultando necesario un mayor estudio que permita conocer todos sus beneficios, tolerabilidad y limitaciones en esta población.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNA:

Los pacientes que viven con VIH y que reciben TMF antes y durante el TARV mejorarán su respuesta inicial al mismo manifestada en un aumento más rápido de su conteo de Linfocitos T CD4 y una disminución más rápida de la carga viral a las 12 semanas de haber iniciado el tratamiento.

HIPÓTESIS NULA:

Los pacientes que viven con VIH y que reciben TMF antes y durante el TARV no mejorarán su respuesta inicial al mismo manifestado en un aumento similar de su conteo de Linfocitos T CD4 y una disminución equiparable de la carga viral a las 12 semanas de haber iniciado el tratamiento a los pacientes que no reciben TMF.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la diferencia en la respuesta inmunológica (expresada en conteo de linfocitos CD4+) y virológica (expresada en carga viral de VIH) de pacientes que reciben TARV y TMF vs paciente que reciben TARV y placebo en las primeras 12 semanas de tratamiento.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Valorar la tolerabilidad del TMF a través de cápsulas orales en pacientes que viven con VIH
- b) Evaluar la seguridad del TMF a través de cápsulas orales en pacientes que viven con VIH

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio experimental prospectivo controlado, comparativo, doble ciego y piloto.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

El estudio incluyó pacientes adultos (≥ 18 años) que acudieron al Hospital Universitario Dr. José Eleuterio con diagnóstico de Infección por VIH que no habían recibido TARV.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes que viven con VIH y no habían recibido TARV al momento de ingresar al estudio.
2. Sujetos adultos (≥ 18 años).
3. Pacientes sin tratamiento antibiótico sistémico o enteral al momento del reclutamiento. Únicamente trimetropin/sulfametoxazol como profilaxis primaria, si era necesario, y/o penicilina benzatínica para tratamiento de sífilis primaria, secundaria o latente.

4. Pacientes que no estaban embarazadas al momento de ingresar al estudio y que aceptaran utilizar doble método anticonceptivo: de barrera y otro.
5. Pacientes que accedieran a participar mediante la firma de un documento de consentimiento bajo información.

Criterios de exclusión:

1. Uso de probióticos en los 3 meses previos a la aleatorización
2. Alteraciones anatómicas del tracto digestivo
3. Cirugía intestinal previa
4. Alteraciones de AST y/o ALT en títulos mayores a 4 veces a su valor normal
5. Hemodiálisis
6. Sangrado gastrointestinal en los 3 meses previos a la aleatorización
7. Colonoscopia en las 12 semanas previas a la aleatorización.

Criterios de eliminación:

1. Paciente que a juicio del investigador debía ser eliminado del estudio
2. Paciente que voluntariamente deseaba salir del estudio
3. Pacientes que debían viajar durante el período del estudio
4. Pacientes que debían recibir tratamiento antibiótico a dosis terapéutica durante el período del estudio.

MUESTRA POBLACIONAL

Constituida por dos grupos independientes, estimando una diferencia de 30% en el incremento de linfocitos CD4 al final de la semana 12 de tratamiento con un error alfa de 0.05 y un poder de muestra de 80%.

Con aleatorización simple 1:1, se calculó una “n” de 7 sujetos por grupo de pacientes con diagnóstico de infección por VIH que no habían recibido TARV y acudieron al Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González durante el período junio de 2018 y junio de 2019.

ALEATORIZACIÓN

El proceso de aleatorización se realizó mediante un generador de números aleatorios donde los números pares corresponderán a un brazo y los impares a otro. Esta aleatorización fue hecha por personal médico ajeno a la intervención, seguimiento y tratamiento de los pacientes.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Luego de la firma del consentimiento informado (Anexo 1), se realizó trasplante de microbiota fecal a través de 60 cápsulas que contenían 1gr de materia fecal cada una, administradas a cada paciente vía oral distribuidas en 15 cápsulas vía oral cada 12 horas durante dos días en la semana -1 al inicio de TARV, el día del inicio del TARV y en semana 4, 8 y 12 posterior al inicio de TARV. Además, en cada visita para la administración de TMF, se realizó una consulta una consulta médica en la que se valoró la tolerabilidad de las cápsulas,

el apego al TARV y la condición física del paciente. Al grupo placebo se le suministraron cápsulas que contenían solución fisiológica (NaCl 0.9%).

Durante la visita correspondiente a la semana -1, 4, 8 y 12 se tomaron muestras de sangre de todos los pacientes a través de punción venosa braquial para la cuantificación de carga viral de VIH empleando GeneXpert®, y conteo de linfocitos CD4 empleando citómetro de flujo Alere Pima Analyser.

Preparación de muestras de microbiota fecal

Se seleccionaron donantes de microbiota fecal, que accedieron a participar a través de consentimiento informado, con base en antecedentes clínicos, peso, sin conductas de riesgo, sin toma de medicamentos como antibióticos, inhibidores de bomba de protones en los 3 meses previos y sin viajes y diarrea en los 6 meses previos a la donación.

Se determinó ausencia de infecciones crónicas como hepatitis B, hepatitis C y VIH mediante pruebas de inmunoensayo; además de comprobar ausencia de sífilis y brucelosis a través de V.D.R.L y Anticuerpos *Anti-Brucella* spp.

Posteriormente las heces fueron analizadas al fresco mediante microscopía para detectar leucocitos y parásitos, incluyendo protozoarios y helmintos. Se realizó coprocultivo para descartar la presencia de enteropatógenos como

Salmonella spp., *Shigella* spp., *Aeromonas* Spp., *Plesiomonas* spp., *Vibrio* spp. y *Clostridiodes difficile*.

Luego de esto, se empleó el panel de reacción en cadena polimerasa (PCR) múltiple BioFire FilmArray ® para descartar múltiples microorganismos: *Campylobacter* (*C. jejuni*, *C. coli*, *C. upsaliensis*), *Clostridiodes difficile* (toxinas A / B), *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio* (*V. parahaemolytic* , *V. vulnificus* and *V. cholerae*), *Escherichia coli* O157: H7, enteroagregativa *E. coli*, enteropatogena *E. coli*, enterotoxigenica *E. coli*, *E. coli* productora de toxina Shiga stx1 / stx2, *Shigella* sp. *E. coli* enteroinvasiva, Adenovirus F 40/41, Astrovirus, Norovirus GI / GII, Rotavirus A, Sapovirus, *Cryptosporidium* sp., *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*.

Finalmente, se realizó detección de genes asociados a resistencia a antibióticos a través de PCR de punto final, incluyendo genes que codifican betalactamasas de espectro extendido (TEM, CTX; SHV, CMY) y carbapenemasas (VIM, NDM, IMP, KPC, OXA-48).

Una vez concluida la búsqueda de potenciales patógenos, la mezcla fue suspendida en solución salina al 0.9% y filtrada para remover partículas mayores a 330 micras. Luego, las heces fueron mezcladas con glicerol al 10%, empleandolo como crioprotector bacteriano, para finalmente encapsular la

mezcla en un procedimiento estéril dentro de cápsulas de liberación enteral de dos tamaños que fueron congeladas a -70°C y almacenadas en un período no mayor a 1 hora.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. Se realizó un análisis descriptivo con intervalos de confianza del 95% y se evaluó la asociación entre los linfocitos CD4+ y cada una de las variables clínicas mediante análisis de χ^2 , Prueba exacta de Fisher, T Student o Mann Whitney según las características de cada variable.

El análisis estadístico se realizó empleando el programa SPSS versión 25, considerando un valor igual o menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Se incluyeron 22 pacientes en el estudio, aleatorizados 1:1 en el grupo que recibió TARV y TMF y en el que recibió TARV y placebo. 12 fueron incluidos en el grupo de TARV y TMF y 10 en el grupo de TARV y placebo, todos del género masculino con una media de edad de 31.4 años y ninguno padecía enfermedades crónicas.

Del total de pacientes incluidos, dos fueron diagnosticados con sífilis latente de duración indeterminada previo al inicio de TARV, ambos del grupo de TARV y placebo. Tres pacientes iniciaron profilaxis primaria con TMP/SMX por conteo de linfocitos CD4+ menor a 200 cel/mm³ previo al inicio de TARV, 2 pertenecían al grupo de TARV y TMF, y uno al grupo de TARV y placebo.

En total 4 pacientes abandonaron el estudio, dos en el grupo de TARV y TMF y 2 en el grupo de TARV y placebo, ninguno por motivos relacionados al estudio. 18 pacientes alcanzaron la semana 12 de seguimiento.

De los 18 pacientes que completaron 12 semanas de seguimiento, el TARV que recibieron, asignado por criterio clínico de sus respectivos médicos tratantes, estuvo distribuido de la siguiente manera: en el grupo de TARV y TMF 4 pacientes fueron asignados a recibir Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir una vez al día y 6 pacientes a Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina una vez al día. En el grupo de TARV y placebo 3 pacientes iniciaron TARV con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir una vez al día y 5 pacientes con Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina una vez al día. (Anexo 2)

En cuanto a la respuesta inmunológica, la mediana de Linfocitos CD4+ inicial fue de 358 cel/uL en el grupo de TARV + TMF y de 282.5 cel/uL en el grupo de TARV y Placebo. ($p=0.15$, IC 95% 0.18-0.99). En la semana 4 fue de 528 cel/mm³ en el grupo de TARV y TMF y de 373 cel/uL en el grupo TARV y Placebo ($p= 0.53$, IC 95% 0.72-0.92). En la determinación de linfocitos CD4+ correspondiente a la semana 8, en el grupo de TARV y TMF la mediana fue de 461 cel/uL y en el grupo de TARV y placebo de 354 cel/uL ($p= 0.15$ IC 95% 0.61-0.83). Finalmente, en la semana 12 la mediana de linfocitos CD4+ en el grupo de TARV y TMF fue de 458.5 cel/uL y en el de TARV y placebo 337.5 cel/uL ($p=0.23$ IC 95% 0.15-0.74). a pesar de no ser estadísticamente significativa la diferencia, la elevación porcentual de Linfocitos CD4+ a las 12 semanas en comparación a la determinación basal fue de 28.07% en el grupo de TARV y TMF y de 19.29% en el grupo de TARV y placebo. (Tabla 1) (Anexo 3)

Tabla 1. Caracterización de Linfocitos CD4+.

	Mediana CD4* Grupo TMF	Mediana CD4 Grupo Placebo	Valor de p	IC 95%
Inicial	358	282.5	0.15	0.18-0.99
Semana 4	528 (47.48%)	373 (32.03%)	0.53	0.72-0.92
Semana 8	461 (28.77%)	354 (25.30%)	0.15	0.61-0.83
Semana 12	458.5 (28.07%)	337.5 (19.29%)	0.23	0.15-0.74

*Conteo de Linfocitos T CD4+ cel/uL

Con respecto a la respuesta virológica, la mediana inicial de carga viral de VIH fue de 40400 copias/mm³ en el grupo de TARV y TMF, y de 42871 copias/mm³ en el grupo de TARV y placebo ($p= 0.97$, IC 95% 0.0000-0.0003). En la semana 4 fue de 101 copias/mm³ en el grupo de TARV + TMF y de 40 en el grupo de TARV y placebo ($p=0.62$, IC 95% 0.0002-0.001). En la determinación de carga viral de VIH durante la semana 8 y 12 de seguimiento, la mediana fue de 40 copias/mm³ para ambos grupos. ($p= 0.71$, IC 95% 0.003-0.000) ($p=0.96$, IC 95% 0.0074-0.0975) (Tabla 2) (Anexo 4)

Tabla 2. Caracterización de Carga Viral de VIH.

	Mediana CV* Grupo TMF	Mediana CV Grupo Placebo	Valor de p	IC 95%
Inicial	40400	42871	0.97	0.0000-0.0003
Semana 4	101	40	0.62	0.0002-0.001
Semana 8	40	40	0.71	0.003-0.000
Semana 12	40	40	0.96	0.0074-0.0975

*Carga viral de VIH Expresada en Cel/mm³

En relación a la tolerabilidad y los eventos adversos asociados al TMF por cápsulas; 2 pacientes del grupo de TARV y TMF y 2 pacientes del grupo de TARV y placebo presentaron dolor abdominal 3/10 en la escala subjetiva de dolor en los primeros 30 minutos luego de la ingesta de las cápsulas, autolimitándose en los siguientes 60 minutos.

Luego de haber completado más de 24 semanas de seguimiento dos pacientes fueron sometidos a colonoscopías, uno de cada grupo de estudio. Los resultados de los estudios de imagen reportaron: para el paciente del grupo de TARV y TMF “Lesión exofítica ulcerada en recto” y para el paciente del grupo de TARV y placebo “Proctitis crónica ulcerada agudizada”

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

Este estudio es el único registrado hasta el momento en el que se realice trasplante de materia fecal a pacientes que viven con VIH y no han iniciado TARV, independientemente de su conteo de linfocitos CD4.

Estudios similares se han sido descrito, sin embargo, han tomado como criterio de inclusión pacientes con diagnóstico de VIH, en TARV, con al menos 24 semanas de carga viral indetectable y un conteo mínimo de linfocitos CD4 mayor a 200 cel/uL.

En un estudio publicado por Vujkovic-Cvijin I *et al.* la mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 61 años, lo que contrasta con este grupo de pacientes en el que la mediana fue de 31.4 años. (23)

En todos los estudios revisados, la mayoría de los pacientes incluidos pertenecieron al género masculino, similar a esta cohorte en la que todos los pacientes eran hombres. (9,19, 23)

Con respecto a la cuenta de linfocitos CD4+, en los ensayos de Serrano-Villar *et al.* y Utav N. *et al.*, la cuenta de linfocitos CD4+ \leq a 200 cel/uL fue considerada como criterio de exclusión, a diferencia de este estudio en el que tres pacientes tuvieron conteo inicial de linfocitos CD4+ menor a 200 cel/uL. (19, 25)

Por otro lado, en lo documentado por Utav N *et al.*, Serrano-Villar *et al.*, Somsouk M *et al.* y Kwon D *et al.* todos los pacientes de sus cohortes recibían TARV y tenían carga viral de VIH indetectable en sangre durante al menos 24 semanas antes de ser incluidos en sus respectivos estudios, lo que contrasta con este en el que los pacientes no debían haber sido expuestos a TARV antes de ser incluidos. (19, 25, 26, 27)

Finalmente, en el estudio de Vujkovic-Cvijin *et al.*, se comprobó la seguridad del trasplante de materia fecal a través de una alícuota de 300ml administrada una única vez mediante colonoscopia, lo que resultó similar a lo descrito en este estudio en el que el TMF a través de cápsulas mostró ser seguro en esta población. (23)

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

Hasta este momento no hay reportes de TMF en pacientes que viven con VIH y no han recibido tratamiento antirretroviral.

La respuesta inmunológica, expresada en incremento de linfocitos CD4, y virológica, expresada en descenso de carga viral de VIH, fue similar en ambos grupos.

El estudio demostró tolerabilidad y seguridad del TMF a través de cápsulas congeladas en paciente que viven con VIH, sin importar su conteo basal de linfocitos CD4+ y que aún no inician TARV.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

9.3 Consentimiento Informado



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Trasplante de microbiota fecal como estrategia terapéutica para pacientes infectados con VIH
Nombre del Investigador Principal	Adrián Camacho Ortiz
Servicio / Departamento	Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León" Servicio de Infectología
Teléfono de Contacto	83230812
Persona de Contacto	Dr. Adrián Camacho Ortiz
Versión de Documento	Versión 3
Fecha de Documento	31 de julio 2018

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

La infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha sido un reto en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes que la padecen, esta infección se caracteriza por eliminación total de varios grupos de células encargadas del sistema inmune del cuerpo humano, al ser eliminadas en su totalidad, el organismo queda expuesto a múltiples infecciones, cánceres y enfermedades crónico-degenerativas como insuficiencia cardíaca, enfermedades del hígado, síndrome metabólico y envejecimiento acelerado entre otras.

Aunque es una de las infecciones con mayor grado de estudio y avance en tratamiento en el mundo, queda todavía mucho por resolver. Una de las principales preguntas a responder es porqué aún con tratamiento antirretroviral, la inflamación que provoca esta infección persiste. Hay estudios que demuestran que gran parte de esta inflamación se da en el intestino, es por ello por lo que con este estudio buscamos restaurar el sistema inmune intestinal y por consecuencia, acelerar la recuperación inmune de pacientes viviendo con infección por VIH.

Formato de Consentimiento Informado 03.0

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

Av. Francisco I. Madero Plaz. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro.
C.P. 64460 Monterrey, Nuevo León, México Tel. (81) 8348 5013
Com. (81) 8389 1111 Exts. 3297 y 2405





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de 1 año y se espera la inclusión de 20 pacientes.

¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Ser mayor de edad con diagnóstico de infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

No tener ninguno de los siguientes puntos:

- No haber recibido probióticos o antibióticos en los últimos 3 meses del tratamiento
- No tener alguna cirugía previa en aparato gastrointestinal como colostomía, ileostomía o resección
- No tener alteraciones en los exámenes de hígado
- No encontrarse recibiendo diálisis o terapia de reemplazo renal, no haber tenido sangrado de tubo digestivo ni colonoscopia en las últimas 12 semanas.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

La microbiota fecal es un conjunto de bacterias buenas que tenemos todos en nuestro intestino, estas bacterias tienen múltiples funciones como formar nuestras heces y la más importante: combatir enfermedades. Si usted decide participar en este estudio de investigación su tratamiento consistirá ya sea en la administración de su tratamiento antirretroviral en conjunto con trasplante de microbiota fecal por cápsulas orales o su tratamiento antirretroviral únicamente. Esto quiere decir que además de su tratamiento para el VIH nos encargaremos de repoblar su intestino con bacterias buenas para su salud. Estas cápsulas serán realizadas bajo condiciones controladas a partir de muestras por parte de donadores sanos catalogados como tales después de la realización de exámenes para descartar cualquier enfermedad.

¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Se le asignará primero a uno de los dos grupos de estudio, esto se hará al azar, como lanzar una moneda al aire; se le administrará su tratamiento antirretroviral en conjunto posible con 15 cápsulas de microbiota fecal por parte de un donador sano, se darán 4 dosis durante 2 días y este procedimiento se repetirá 2 ocasiones los días 10 y 30 posterior a la primera dosis (12 dosis en total). Se le tomarán muestras sanguíneas para medir sus niveles de linfocitos T CD4 y la carga de su virus en su cuerpo durante los días 0, 25 y 45 de su enrolamiento. Las muestras se tomarán por medio de su vena en la consulta de infectología.

¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si usted da su consentimiento para participar, se le pedirá que cumpla estrictamente las indicaciones del médico investigador en cuanto a la toma de la dosis correspondiente y de las muestras que se le soliciten, así como también apego estricto a las visitas subsecuentes.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Puede haber molestias al deglutir las cápsulas. El uso de estas cápsulas no representa un riesgo de infección, algunos de los síntomas gastrointestinales que se podrían presentar son distensión abdominal o la sensación de sentirse lleno de aire, eructos y flatulencias.

Formato de Consentimiento Informado



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

Av. Francisco I. Madero Pl. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, Nuevo León, México. Tel. (81) 8348 5013
Cont. (81) 8359 1111 Exts. 3297 y 2405



INFECTOLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Al participar en este estudio podría beneficiarse al recibir un tratamiento seguro y con alta probabilidad de mejoría aún con tratamiento antirretroviral, sin embargo existe la posibilidad de que usted pueda no verse beneficiado por su participación en este estudio.

La participación en este estudio puede ayudar a los médicos científicos a conseguir un tratamiento menos tóxico e igualmente efectivo para la población intestinal que funcionará como adición a su medicamento antirretroviral.

¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea. En lugar de este estudio, puede continuar el manejo establecido con medicamentos antirretrovirales.

¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para usted por participar en este estudio.

¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

No se proporcionará ninguna compensación económica en las visitas que el paciente llegase a tener, sin embargo las consultas serán sin costo para usted.

¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

El paciente no recibirá algún pago por su participación en el estudio

¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

Autorizar el almacenamiento de sus muestras de sangre o tejidos para futuras investigaciones de su enfermedad no le generará un costo a usted. Sus muestras serán utilizadas sólo para esta investigación y no se comercializarán ni serán usadas para crear líneas celulares inmortales. La investigación que se realice con ellas puede llevar al desarrollo de nuevos productos o medicamentos en un futuro. Usted no recibirá ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras. Las muestras serán almacenadas en el Servicio de Infectología por un lapso de 6 meses.

¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado. Las lesiones relacionadas con el estudio de investigación, serán tratadas en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González

Formato de Consentimiento Informado



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

Av. Francisco I Madero Pte. sin y Av. Gonzalitos, Col. Mitas Centro,
C.P. 64460 Monterrey, Nuevo León, México. Tel. (81) 8348 5013
Comm. (81) 8389 1111 Exts. 3297 y 2405



INFECTOLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO



UANL



ENLACE DE DOCUMENTOS DE INTERÉS

FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

Formato de Consentimiento Informado V3.0



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

Av. Francisco I. Madero Pl. sin y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, Nuevo León, México. Tel. (81) 8348 5013
Cóm. (81) 8389 1111 Exts. 3297 y 2405





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".
Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 64460
Teléfonos: 83294000 ext. 2870 a 2874
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

Formato de Consentimiento Informado



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, Nuevo León, México. Tel. (81) 8348 5013
Comm. (81) 8389 1111 Exts. 3297 y 2405



INFECTOLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo _____ Firma _____

Dirección _____

Fecha _____ Relación con el Sujeto de Investigación _____

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo _____ Firma _____

Dirección _____

Fecha _____ Relación con el Sujeto de Investigación _____

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento _____ Firma _____

Fecha _____

Formato de Consentimiento Informado



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

Av. Francisco I. Madero Plaz. sin y Av. Gonzalitos, Col. Mtras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, Nuevo León, México. Tel. (81) 8348 5013
Conn. (51) 8389 1111 Exts. 3297 y 2405



INFECTOLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mi material biológico (sangre) recolectado pueda usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación _____

Firma _____

Fecha _____

Formato de Consentimiento Informado



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

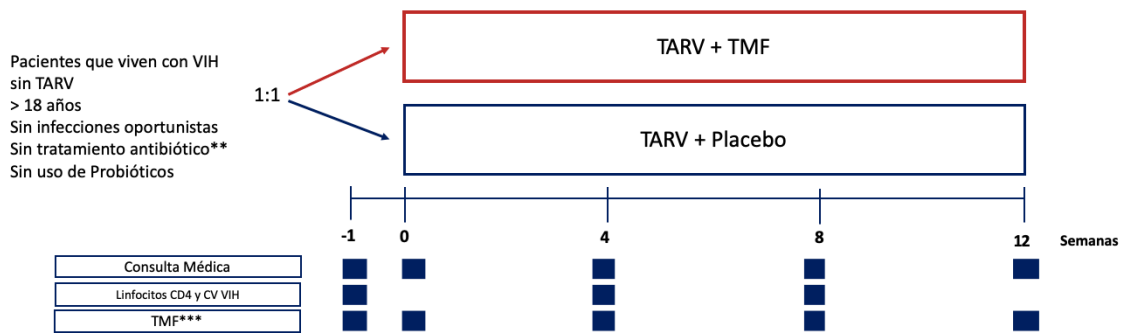
SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

Av. Francisco I. Madero Pte. 5ta y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro.
C.P. 64460 Monterrey, Nuevo León, México Tel. (51) 8348 5013
Conn. (51) 8389 1111 Exts. 3297 y 2405



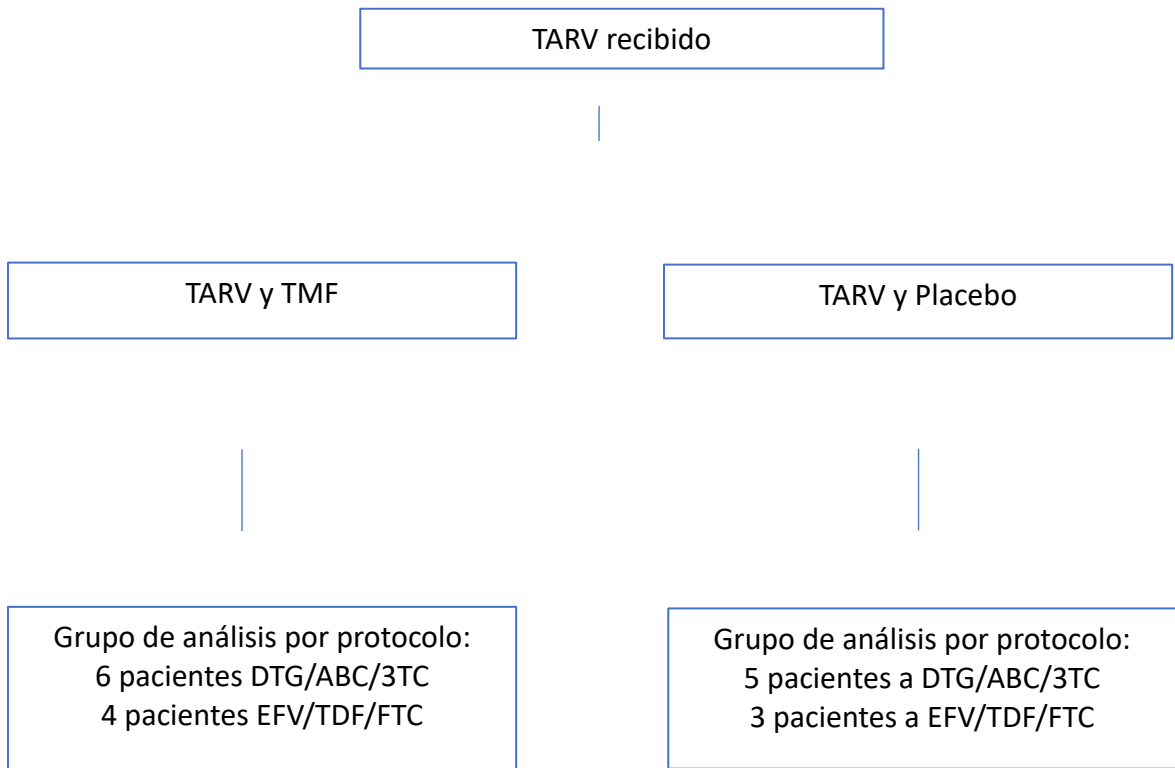
INFECTOLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO

9.2 Diseño del estudio





**No tratamiento antibiótico. Sólo profilaxis primaria con TMP/SMX o Penicilina Benzatinica para tratamiento de Sífilis
*** TMF mediante 15 cápsulas BID por dos días

9.3 Distribución de tratamiento antirretroviral en cada grupo.



9.4 Conteo de Linfocitos CD4+ en grupo de TARV + TMF vs TARV + Placebo



Conteo de Linfocitos T CD4+ cel/uL

 TARV + TMF
 TARV + Placebo

Semanas desde inicio de TARV

9.5 Carga viral de VIH en grupo de TARV + TMF vs TARV + placebo

Carga viral VIH Expresada en Log

 TARV + TMF
 TARV + Placebo

Semanas desde inicio de TARV

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(4):a007161.
2. Zulfiqar HF, Javed A, Sumbal, Afroze B, Ali Q, Akbar K, et al. HIV Diagnosis and Treatment through Advanced Technologies. *Frontiers in public health*. 2017;5:32.
3. Hunt PW. Th17, gut, and HIV: therapeutic implications. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2010;5(2):189-93.
4. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PloS one*. 2013;8(12):e81355.
5. Brenchley JM, Paiardini M, Knox KS, Asher AI, Cervasi B, Asher TE, et al. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections. *Blood*. 2008;112(7):2826-35.
6. Bandera A, De Benedetto I, Bozzi G, Gori A. Altered gut microbiome composition in HIV infection: causes, effects and potential intervention. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2018;13(1):73-80.
7. Desai SN, Landay AL. HIV and aging: role of the microbiome. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2018;13(1):22-7.

8. Ortiz AM, Klase ZA, DiNapoli SR, Vujkovic-Cvijin I, Carmack K, Perkins MR, et al. IL-21 and probiotic therapy improve Th17 frequencies, microbial translocation, and microbiome in ARV-treated, SIV-infected macaques. *Mucosal immunology*. 2016;9(2):458-67
9. Nowak P, Troseid M, Avershina E, Barqasho B, Neogi U, Holm K, et al. Gut microbiota diversity predicts immune status in HIV-1 infection. *AIDS (London, England)*. 2015;29(18):2409-18
10. Davido B, Batista R, Michelon H, Lepointeur M, Bouchand F, Lepeule R, et al. Is faecal microbiota transplantation an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacteria carriage? *The Journal of hospital infection*. 2017;95(4):433-7.
11. Lozupone CA, Li M, Campbell TB, Flores SC, Linderman D, Gebert MJ, et al. Alterations in the gut microbiota associated with HIV-1 infection. *Cell host & microbe*. 2013;14(3):329-39
12. Dinh DM, Volpe GE, Duffalo C, Bhalchandra S, Tai AK, Kane AV, et al. Intestinal microbiota, microbial translocation, and systemic inflammation in chronic HIV infection. *The Journal of infectious diseases*. 2015;211(1):19-27.
13. Vazquez-Castellanos JF, Serrano-Villar S, Latorre A, Artacho A, Ferrus ML, Madrid N, et al. Altered metabolism of gut microbiota contributes to chronic immune activation in HIV-infected individuals. *Mucosal immunology*. 2015;8(4):760-72.

14. Ling Z, Jin C, Xie T, Cheng Y, Li L, Wu N. Alterations in the Fecal Microbiota of Patients with HIV-1 Infection: An Observational Study in A Chinese Population. *Scientific reports*. 2016;6:30673.
15. Monaco CL, Gootenberg DB, Zhao G, Handley SA, Ghebremichael MS, Lim ES, et al. Altered Virome and Bacterial Microbiome in Human Immunodeficiency Virus-Associated Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Cell host & microbe*. 2016;19(3):311-22.
16. Vujkovic-Cvijin I, Dunham RM, Iwai S, Maher MC, Albright RG, Broadhurst MJ, et al. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism. *Science translational medicine*. 2013;5(193):193ra91.
17. Byakwaga H, Boum Y, 2nd, Huang Y, Muzoora C, Kembabazi A, Weiser SD, et al. The kynurenine pathway of tryptophan catabolism, CD4+ T-cell recovery, and mortality among HIV-infected Ugandans initiating antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases*. 2014;210(3):383-91.
18. Scagnolari C, Corano Scheri G, Selvaggi C, Schietroma I, Najafi Fard S, Mastrangelo A, et al. Probiotics Differently Affect Gut-Associated Lymphoid Tissue Indolamine-2,3-Dioxygenase mRNA and Cerebrospinal Fluid Neopterin Levels in Antiretroviral-Treated HIV-1 Infected Patients: A Pilot Study. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(10).
19. Serrano-Villar S, Vazquez-Castellanos JF, Vallejo A, Latorre A, Sainz T, Ferrando-Martinez S, et al. The effects of prebiotics on microbial dysbiosis,

butyrate production and immunity in HIV-infected subjects. *Mucosal immunology*. 2017;10(5):1279-93.

20. Perez-Santiago J, Gianella S, Massanella M, Spina CA, Karris MY, Var SR, et al. Gut Lactobacillales are associated with higher CD4 and less microbial translocation during HIV infection. *AIDS (London, England)*. 2013;27(12):1921-31.

21. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220-30.

22. Mutlu EA, Keshavarzian A, Losurdo J, Swanson G, Siewe B, Forsyth C, et al. A compositional look at the human gastrointestinal microbiome and immune activation parameters in HIV infected subjects. *PLoS pathogens*. 2014;10(2):e1003829.

23. Hensley-McBain T, Zevin AS, Manuzak J, Smith E, Gile J, Miller C, et al. Effects of Fecal Microbial Transplantation on Microbiome and Immunity in Simian Immunodeficiency Virus-Infected Macaques. *Journal of virology*. 2016;90(10):4981-9.

24. Vujkovic-Cvijin I, Rutishauser RL, Pao M, Hunt PW, Lynch SV, McCune JM, et al. Limited engraftment of donor microbiome via one-time fecal microbial transplantation in treated HIV-infected individuals. *Gut microbes*. 2017;8(5):440-50.

25. Utay N., Monczor A., Somasunderam A., Jiang Z., Alexander A., Vigil K., et al. Oral fecal Microbiota Transplantation Increases Gut Microbiome Diversity

and Alters the Microbiome Distribution in People with HIV. Open Forum Infect Dis. 2019; 6(2):S874.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6810354/#_ffn_sectitle

26. Clinicaltrials.gov [homepage on the internet]. USA, California: Universidad de California, San Francisco, c2014 [actualizada en 2017; consultado en Noviembre 2019]. Información otorgada por Somsouk M. Fecal Microbiota Transplantation in HIV. Disponible en:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256592>

27. Clinicaltrials.gov [homepage on the internet]. USA, Massachusetts: Massachusetts General Hospital, c2017 [actualizada en 2018; consultado en Noviembre 2019]. Información otorgada por Kwon D. SHIFT: Studing HIV Immunology After Fecal Transplant. Disponible en:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03163784>