

## Trasplante de microbiota fecal

**Autores: Celia María Tamayo Cruz** (Alumna Ayudante de Cirugía)\*

**Olga Melisa Gutiérrez Puig** (Alumna Ayudante de Medicina Interna)\*

**Tutora: Dra. Lissete Barroso Márquez\*\***

\*Estudiantes de tercer año de Medicina.

\*\* Especialista de II Grado de Gastroenterología. Profesora Auxiliar. Investigador Agregado.

**Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Ciencia Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, CIMEQ.**

### RESUMEN

No podemos seguir viendo a las bacterias como un simple enemigo. Hoy día se dispone de suficiente evidencia como para comprender que la microbiota es un elemento clave en la homeostasis humana. A pesar del escepticismo inicial, el trasplante de microbiota fecal (TMF) es una alternativa terapéutica real para pacientes con enfermedad recurrente por *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Además, se han obtenido resultados prometedores en la colitis ulcerosa y en otros trastornos. Con el objetivo de identificar en la literatura una base para el reconocimiento del empleo del trasplante de microbiota fecal en los diferentes trastornos gastrointestinales se realizó una consulta bibliográfica de 42 documentos, haciéndose uso de la información más actualizada y relacionada con el tema. Se llegó a la conclusión de que el TMF tiene una aplicación clínica importante en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, lo que ratifica que se debe continuar su exploración para su adecuado empleo.

**Palabras clave:** trasplante de microbiota fecal, *clostridium difficile*, enfermedad inflamatoria intestinal.

## **Abstract**

Bacteria can no longer be seen as an enemy. Nowadays, there is enough evidence to place the microbiota as a key element in human homeostasis. Despite initial skepticism, fecal microbiota transplantation (FMT) is a real therapeutic alternative for patients with recurrent *Clostridium difficile* infection. Moreover, this procedure has shown promising results in ulcerative colitis and other non-gastrointestinal disorders. There is still a lack of knowledge and clinical trials with long-term follow-up. Therefore, the available data should be interpreted with caution. In this document, it was provided a detailed review of the literature on the intestinal microbiota and FMT.

**Keywords:** fecal microbiota transplantation, *clostridium difficile*, inflammatory bowel disease.

## **INTRODUCCIÓN**

El conocimiento sobre el cuerpo humano fue primero y antes que todo morfológico. Hubo siempre fogonazos de creación intelectual, como la descripción de la circulación por Harvey y Servet. Pero solamente en los últimos dos siglos, en la llamada época de los descubrimientos, se empieza el médico científico a interrogar no solo acerca de cómo son las cosas, sino también acerca de cómo funcionan<sup>1</sup>. Hasta cierto punto, seguimos aún presos de la medicina descriptiva de los anatomistas y de los disectores, y a veces cuesta aceptar como parte de la economía humana algo que no figura en los libros de Vesalio<sup>2</sup>.

Otra herencia que llega del pasado es la consideración de las bacterias como agentes patógenos, a eliminar si es posible, cuando la realidad nos enseña que tan solo una proporción mínima de las especies bacterianas pueden hacer daño al ser humano. Si unimos estos dos atavismos, resultará evidente por qué no es fácil aceptar que nuestro organismo sería incompleto si no contáramos entre sus partes al microbioma, el conjunto de bacterias que vive, se reproduce y (en parte, pero no completamente) muere con nosotros<sup>2</sup>.

Si difícil es aceptar la existencia del microbioma, más aún lo es el reconocer su posible papel en la fisiología humana, en el enfermar y hasta en la terapéutica. Pero esta parcela casi ignorada puede pronto pasar a un plano más candente del saber

clínico. La microbiota se estudia, clasifica, manipula, potencia, cambia y, en una última sorpresa, se trasplanta de un ser humano a otro<sup>2</sup>.

Se entiende por microbiota humana el conjunto de microorganismos que, de forma simbiote, conviven y se desarrollan en las diversas superficies (piel y mucosas) de nuestro organismo. Se estima que está compuesta de aproximadamente 1014 bacterias, arqueas, virus y hongos. Esto supone que las células procariotas son más abundantes que las eucariotas propias del ser humano, y conforman casi un kilogramo del peso de un adulto normal<sup>2</sup>.

De todas las partes de nuestra economía, el tracto gastrointestinal supone el principal reservorio de microorganismos y ha sido considerado uno de los ecosistemas más complejos sobre la faz de la tierra<sup>3</sup>. La microbiota humana ha sido comparada con un nuevo órgano, prácticamente desconocido hasta el momento, que alberga alrededor de 150 veces más genes que el propio genoma humano completo<sup>4</sup>.

## **PROBLEMA PRÁCTICO**

En esta revisión acerca del trasplante de microbiota fecal (TMF) se ha querido proporcionar una visión global y práctica del procedimiento, que pueda servir de marco de consulta al profesional que se interese por él, y también como una referencia sobre la que construir y distribuir las aportaciones que en este campo se verán forzosamente en los próximos tiempos<sup>2</sup>.

## **PROBLEMA CIENTÍFICO**

¿Cuál es la base en la literatura para el reconocimiento del empleo del trasplante de microbiota fecal en los diferentes trastornos gastrointestinales?

¿Qué importancia clínica tiene la microbiota en la fisiología humana?

¿Cuáles son las características del donante, del receptor y de la preparación y administración de las muestras que forman parte del procedimiento de trasplante de la microbiota?

¿Cuáles son los riesgos y beneficios del trasplante de microbiota fecal para los pacientes en los que se lleve a cabo este procedimiento?

## **OBJETIVO GENERAL**

Identificar en la literatura una base para el reconocimiento del empleo del trasplante de microbiota fecal en los diferentes trastornos gastrointestinales.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Describir la importancia clínica del microbioma en la fisiología humana.

Caracterizar al donante, al receptor y a la preparación y administración de las muestras como parte del procedimiento de trasplante de la microbiota.

Determinar los riesgos y beneficios del trasplante de microbiota fecal para los pacientes en los que se lleve a cabo este procedimiento.

## **DESARROLLO**

Métodos para el estudio de la microbiota: la era de la «meta-ómica»<sup>5</sup>:

A pesar de que hemos sido conscientes desde hace décadas de la enorme riqueza de este mundo interior microbiano, la ciencia no ha sido capaz de estudiarlo en detalle, principalmente por la incapacidad para cultivar numerosas especies bacterianas en el laboratorio. Los avances en la tecnología de secuenciación de ADN, así como las nuevas herramientas bioinformáticas, han permitido describirlo con una precisión nunca vista<sup>5-7</sup>. Estos avances se han acompañado de un considerable abaratamiento de los costes (la secuenciación de un millón de pares de bases de ADN ha pasado de costar 10.000 euros a costar 0,10 euros en 10 años), lo que ha permitido impulsar el estudio en este campo<sup>8</sup>.

Existen varias formas de afrontar el estudio de la microbiota intestinal. Son las denominadas técnicas «ómicas» o «meta-ómicas». Se puede, por un lado, analizar el contenido global de ADN extraído de una muestra que contenga microbiota (habitualmente heces) y compararlo con alguna de las bases de datos existentes (MetaHit o Human Microbiome Project) de genes del ARN ribosómico de los microorganismos (16S procarionta y 18S eucariota)<sup>9</sup>. Esta primera aproximación es la genómica<sup>10</sup>.

Por otro lado, también es posible analizar el ARN mensajero producido por la transcripción de estos genes (transcriptómica) y compararlo con bases de datos de ARN o de ADN complementario<sup>10</sup>.

Una tercera aproximación consiste en estudiar en las muestras los productos finales (pequeñas moléculas como proteínas, vitaminas) resultantes del metabolismo microbiano (metabólica) mediante la espectroscopia de masas. Gracias a la genómica estudiamos cuáles son y en qué proporción se encuentran los microorganismos de la biota y, por otro lado, a través de la transcriptómica y la metabolómica podemos dilucidar cuáles son sus funciones y su contribución a la homeostasis del ecosistema<sup>10</sup>.

Características y composición de la microbiota intestinal<sup>11</sup>:

La densidad microbiana va aumentando a medida que avanzamos por nuestro tracto gastrointestinal. Así, en el duodeno la densidad es de unas 10<sup>3</sup> células/ml (principalmente *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Escherichia* y *Corynebacterium*), en el yeyuno es de unas 10<sup>5</sup> células/ml y en el colon asciende hasta unas 10<sup>12</sup> células/ml (predominando *Bacteroidetes* y *Firmicutes*)<sup>11</sup>. La presencia de determinados núcleos bacterianos (géneros y especies concretas), así como de sus determinadas funciones metabólicas, permite definir una microbiota saludable en cualquier parte del tracto gastrointestinal. Ejemplos de taxones bacterianos que se han asociado con la salud y un adecuado funcionamiento digestivo son *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Clostridium* (cepas productoras de butirato: XIVa y IVa)<sup>12</sup>.

En términos de composición bacteriana, la microbiota de un individuo sano está dominada por los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (los más abundantes en el colon, como ya se ha comentado), seguidos muy de lejos por *Actinobacteria* y *Verrucomicrobia*<sup>12</sup>. El filo *Proteobacteria* supone una pequeña parte de las bacterias intestinales en personas sanas; sin embargo, se han encontrado porcentajes mayores en pacientes con diversas patologías gastrointestinales<sup>13</sup>. Menos del 0,1 % está compuesta por patógenos primarios de sobra conocidos, como *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica* y *Vibrio cholerae*<sup>14</sup>.

Para intentar sistematizar su estudio y comprensión se han descrito tres «enterotipos» principales en adultos sanos<sup>14</sup>. En el primero predominan las bacterias

del género Bacteroides, en el segundo las del género Prevotella y en el tercero existe una alta proporción del género Ruminococcus. Estos enterotipos poseen distintas capacidades metabólicas y parecen ser independientes del sexo o de la edad del humano albergador; sin embargo, se ha observado que determinados tipos de dietas pueden contribuir a largo plazo al desarrollo de algún enterotipo concreto<sup>15</sup>.

Principales funciones de la microbiota intestinal:

Una microbiota intestinal sana puede definirse por la presencia de grupos de microorganismos que potencian el metabolismo del huésped, le confieren resistencia a las infecciones, a procesos inflamatorios, al desarrollo de neoplasias o autoinmunidad, favorecen las funciones endocrinas o colaboran con la función neurológica a través del denominado eje intestino-cerebro<sup>15</sup>. La descripción detallada de todas las funciones en las que interviene excede los propósitos de esta revisión; sin embargo, pueden ser resumidas en<sup>16</sup>.

Metabolismo:

Los microbios intestinales suponen un reservorio de funciones metabólicas adicionales, de otra forma inaccesible al huésped<sup>16</sup>. Ejemplos de este punto son la digestión de ciertos hidratos de carbono complejos por bacterias del colon como Oxalobacter formiges o la protección ante la litiasis renal por oxalato que proporcionan ciertas bacterias al metabolizar esta molécula en el intestino<sup>17,18</sup>.

Desarrollo inmunológico e inmunotolerancia<sup>19</sup>:

Estudios con animales criados libres de microorganismos muestran alteraciones en la función inmunológica y del epitelio intestinal<sup>19</sup>. Recíprocamente, la microbiota intestinal es modulada por el sistema inmunitario del huésped. Esta interacción bidireccional está bien equilibrada en la salud, pero su desequilibrio puede propiciar la aparición de patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)<sup>20</sup>.

Desarrollo neurológico<sup>21</sup>:

A través de diferentes mecanismos, como la acción de las células enteroendocrinas o del sistema nervioso entérico, la microbiota intestinal también se ha relacionado con el correcto desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso<sup>21</sup>.

El TMF consiste en la introducción de una suspensión de materia fecal de un donante sano (debidamente procesada y preparada) en el tracto gastrointestinal de otra persona, generalmente un paciente que presenta una patología concreta, con el fin de manipular la composición de la microbiota del destinatario y por lo general contribuir al tratamiento de su problema. Este concepto no deja de ser una visión parcial de lo que el TMF supone o puede suponer en un futuro, ya que diferentes formas de bacterioterapia se están desarrollando más allá de la simple infusión de un suspendido de heces frescas<sup>21</sup>.

Estudios detallados de la composición de la microbiota de un paciente antes y después del procedimiento de TMF aportan valiosa información para entender los cambios que se producen y para confirmar que dichos cambios se mantienen a largo plazo. En el trasplante para el tratamiento de la enfermedad por *C. difficile* se ha descrito que la flora colónica pretrasplante era deficiente en bacterias de las familias Firmicutes y Bacteroidetes; el TMF tuvo un notable impacto en la composición de la microbiota. A los 14 días, la flora del paciente era muy similar a la del donante y estaba dominada por componentes de la familia Bacteroides, siendo este cambio paralelo a la resolución de los síntomas<sup>21</sup>.

Estudio general del donante de microbiota<sup>22</sup>:

Los tipos de donantes seleccionados pueden clasificarse en cuanto a su relación con el receptor en cuatro grupos: familiares de sangre (54 %), individuos con contacto íntimo con el paciente (marido, esposa o pareja) (ocho por ciento), voluntarios sanos sin relación con el receptor (25 %) y, por último, donante no especificado (12 %)<sup>22</sup>.

En un estudio multicéntrico controlado se observó que la tasa de curación de infección por *C. difficile* no estaba influida por la relación entre el receptor y el donante, sin embargo, un donante con contacto íntimo con el receptor presenta la ventaja de compartir factores de riesgo de infecciones, y así minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades<sup>22</sup>.

En otros estudios se seleccionaron donantes anónimos con el propósito de escoger voluntarios sanos, especialmente jóvenes. Parece haber consenso en excluir a trabajadores sanitarios como donantes, por su mayor exposición a patógenos<sup>22</sup>.

Es muy importante demarcar los criterios de exclusión. La falta de barrera inmunológica en el TMF permite disponer de un número ilimitado de donantes. Sin embargo, los criterios de exclusión deben ser estrictos, ya que la salud del donante es el mayor indicador de una microbiota sana y la seguridad del paciente es la primera preocupación. La entrevista con el donante es especialmente importante para identificar riesgo de enfermedades, sobre todo las que pueden pasar desapercibidas por no tener pruebas diagnósticas específicas, por ser estas poco sensibles o no ser útiles en el periodo ventana<sup>23</sup>.

Procedimiento del trasplante de microbiota. Preparación y administración de las muestras<sup>23</sup>.

Preparación del donante: Algunos autores incluyen en su protocolo la utilización de un laxante osmótico la noche previa a la donación<sup>23</sup>.

Preparación del receptor<sup>23</sup>:

La preparación del colon parece reducir la densidad de bacterias *C. difficile* e incluso de sus esporas inactivas. Por ello, aunque su relación directa con la eficacia del TMF no ha sido demostrada, la mayoría de las revisiones publicadas recomiendan el uso de soluciones evacuantes el día previo a la realización de TMF en aquellos pacientes cuya situación clínica lo permita, independientemente de la vía elegida para llevar a cabo el procedimiento. Algunos autores han empleado soluciones evacuantes con polietilenglicol en la preparación del receptor en indicaciones distintas de la infección por *C. difficile*<sup>23</sup>.

En cuanto a las medicaciones, se ha postulado que el uso de loperamida oral en dosis única o pauta múltiple (dos miligramos iniciales seguidos de dos miligramos cada dos horas hasta un total de ocho miligramos) podría ayudar a la retención de la solución trasplantada, pero otros autores no emplean esta medicación y sus resultados no varían<sup>23</sup>.

Acerca de los antibióticos, en la infección recurrente por *C. difficile* algunos autores recomiendan suspender la antibioterapia entre uno y tres días antes del TMF . Sin embargo, esta estrategia no ha sido comparada con el mantenimiento de los

antibióticos hasta el día del procedimiento, por lo que otros autores administran al receptor vancomicina 500 mg/ 6h los cuatro o cinco días previos al procedimiento suspendiéndola la noche antes del TMF. Otros autores no emplean antibiótico alguno<sup>24</sup>.

La supervivencia de la microbiota en el tracto digestivo alto hace que se haya planteado el uso de antiseoretos cuando se emplea la vía nasogástrica o nasoyeyunal en la preparación del receptor (inhibidores de bomba de protones la noche anterior y la mañana del procedimiento) para disminuir un posible efecto deletéreo de la secreción gástrica en la solución instilada<sup>24</sup>.

Preparación de las muestras<sup>24</sup>:

En cuanto a la cantidad de heces, una reciente revisión sistemática recoge estudios que emplean desde cinco a 300 g. Este sí parece ser un punto importante, ya que se ha objetivado que el riesgo de recidiva en infección por *C. difficile* puede llegar a ser hasta cuatro veces superior cuando se emplean cantidades inferiores a 50 g de heces<sup>24</sup>.

La mayoría de los protocolos emplean heces frescas conservadas en nevera, recomendando que el tiempo transcurrido entre donación e infusión sea menor de seis horas si es posible y nunca mayor de 24 h . Se ha descrito el uso de un crioprotector añadido a la suspensión de heces, para almacenarla durante una a ocho semanas a 80°C hasta su utilización, con lo que obtuvieron resultados similares a los de estudios que emplean heces frescas. Posteriormente, estos mismos autores demostraron que la microbiota no parece alterarse por el proceso de congelación. El abordaje del TMF con heces congeladas conlleva una serie de ventajas al eliminar el olor fecal, reducir el volumen instilado y abrir la posibilidad de futuros bancos de heces de donantes al garantizar la preservación de la microbiota<sup>24</sup>.

Como diluyente se han empleado distintas sustancias, siendo el suero salino fisiológico 0,9 % el más utilizado, seguido por el agua, y con menor frecuencia leche o yogur. El volumen de diluyente varía entre 50 y 500 cc. Las soluciones para TMF preparadas con agua han registrado tasas más elevadas de curación en infección recurrente por *C. difficile* que las que utilizan suero salino (98,5 % frente al 86 %). Sin embargo, el riesgo de recurrencia de infección por *C. difficile* puede llegar a ser hasta

dos veces más elevado cuando se emplea agua que cuando se utiliza salino (ocho por ciento frente a tres por ciento). Otros diluyentes, como la leche, obtienen tasas de resolución de hasta el 94 %<sup>25</sup>.

Para preparar la solución, las heces y el diluyente deben homogeneizarse en una batidora hasta alcanzar consistencia líquida y posteriormente debe filtrarse la solución obtenida para eliminar la mayor cantidad posible de productos residuales. En función de la vía de administración, la solución puede ser depositada en bolsas para la administración vía enema rectal o en jeringas para la administración vía sonda nasogástrica o vía canal de trabajo del colonoscopio. Una revisión sistemática sobre infección recurrente por *C. difficile* en 317 pacientes objetivó que el 71 % de ellos recibió un volumen de solución  $\geq 200$  cc, con variaciones entre 25 y 1.500 cc, encontrando mayor tasa de resolución a mayor volumen infundido (97 % cuando se administraban  $> 500$  cc frente a 80 % cuando se administraban  $< 200$  cc)<sup>25</sup>.

Vías de administración<sup>25</sup>:

Se han utilizado distintas vías para la infusión de la muestra procesada de heces de donante. Hasta 1989, los enemas de retención constituían la técnica más comúnmente utilizada. En 1991 se utilizó la vía duodenal por primera vez, en 2000 la colonoscopia y en 2010 los enemas autoadministrados en domicilio. En los trabajos publicados en pacientes adultos la colonoscopia fue la vía más utilizada (42 %), seguida de la nasogástrica (22,7 %), enemas (12,4 %), combinación de varias vías (11,8 %) y nasoyeyunal (2,5 %)<sup>25</sup>.

La vía digestiva alta (nasogástrica, nasoduodenal, nasoyeyunal) permite la llegada de bacterias al íleon terminal y a todo el colon. Esta ruta de administración ha demostrado su eficacia en distintos estudios observacionales así como en un estudio aleatorizado controlado, pero presenta el inconveniente de su potencial rechazo por parte del paciente<sup>26</sup>.

La vía digestiva baja puede usarse empleando enemas o instilación endoscópica. La administración de la suspensión vía enema rectal teóricamente podría ser menos efectiva por alcanzar solo hasta el ángulo esplénico. Sin embargo, múltiples casos publicados reflejan éxito terapéutico con administración de TMF vía enema. Se ha

llevado a cabo con éxito un estudio con autoinfusión de enemas fecales en el domicilio en casos de infección recurrente por *C. difficile*. La administración vía enema es eficaz, barata y segura, e implica menos costes derivados del ingreso<sup>26</sup>.

El receptor del trasplante de microbiota<sup>26</sup>:

Los pacientes seleccionados para el TMF deben tener una esperanza de vida de al menos tres meses. Muchos presentan comorbilidades que deben tenerse en cuenta, aunque es raro que estas impidan llevar a cabo el procedimiento. Al igual que en el donante, no existe un consenso de los criterios de exclusión del receptor. Otras causas de exclusión fueron la gestación, el uso de antibióticos que no fuesen los propios del tratamiento por el *C. difficile*, el ingreso actual en una unidad de cuidados intensivos y el uso de fármacos vasoactivos. También se encuentran la cirrosis hepática descompensada, el trasplante de médula ósea reciente o el uso de anti-TNF<sup>26</sup>.

Las pruebas a realizar al receptor serían las propias de la enfermedad por la cual esté indicado el TMF, además de un cuestionario detallado para conocer los antecedentes y la enfermedad actual y así poder valorar la evolución postrasplante. Para documentar si el paciente presenta infecciones pre-TMF también es necesario realizar un análisis de sangre con serología para VHA, VHB, VHC, VIH tipo I y II, y RPR y FTA-ABS para sífilis<sup>26</sup>.

En relación con la aceptación del TMF por parte de los pacientes, esta es mejor de lo esperable a priori. Muchos pacientes con infección por *C. difficile* candidatos al trasplante presentan una gran frustración por los síntomas, las recurrencias y el fracaso de otros tratamientos; por esta razón se muestran más receptivos al TMF. En un estudio multicéntrico de largo seguimiento el 97 % de los pacientes tratados con TMF por infección por *C. difficile* estarían dispuestos a tratarse con TMF en el futuro si lo volviesen a necesitar, y el 53 % elegiría el TMF como primera opción de tratamiento antes que los antibióticos<sup>27</sup>.

En otro estudio se valoró la percepción del paciente respecto al TMF mediante encuestas y casos ficticios. Ante la opción de escoger entre tratamiento mediante «reconstrucción de la flora» sin especificar las características del procedimiento o

tratamiento con antibióticos, siendo los pacientes informados sobre las tasas de curación, se observó que el 85 % de los encuestados escogía la opción de TMF. Tras ser informados sobre las particularidades del trasplante, solo el cuatro por ciento cambió su elección de TMF a antibióticos<sup>28</sup>.

Seguridad a corto y a largo plazo. Efectos adversos<sup>29</sup>:

Los efectos adversos del TMF son escasos y leves. Hay que tener en cuenta que no son pocos los procedimientos hechos en todo el mundo, y que ya se dispone de periodos bastante prolongados de seguimiento<sup>29</sup>.

Por supuesto, los diferentes medios de administración pueden producir complicaciones que les son propias, como las relacionadas con la colonoscopia, complicaciones de la sedación o efectos adversos de los medicamentos. Sin embargo, en términos generales se trata de un procedimiento bien tolerado y seguro para el receptor<sup>29</sup>.

En los primeros días postrasplante es habitual la aparición de diarrea. Otros efectos secundarios descritos son flatulencia, dolor abdominal, estreñimiento, vómitos, parestesias, clínica catarral, elevación de la proteína C reactiva, cefalea, aparición de ampollas en la lengua y fiebre pasajera, esta sobre todo en infusiones vía tracto digestivo alto<sup>29</sup>.

Existen algunos casos que merece la pena resaltar. En primer lugar, es indudable que por mucho que se apure el cribado del donante, la transmisión de infecciones es una posibilidad. Se ha comunicado la posible transmisión de infección diarreica aguda autolimitada por norovirus. Se ha descrito también la posible relación entre la instilación de material fecal y la aparición de brote de colitis ulcerosa (CU), en un único caso<sup>29</sup>.

En una serie de 18 pacientes, una mujer de 88 años con enfermedad renal crónica en régimen de diálisis peritoneal falleció tres días después del TMF a consecuencia de una peritonitis. Los autores no descartan por completo que el uso de la sonda nasogástrica para el TMF contribuyera a la muerte. El resto de fallecimientos acaecidos en los más de 800 casos tratados en todo el mundo se han relacionado

con la comorbilidad que suelen padecer los pacientes candidatos y no con el procedimiento en sí<sup>29</sup>.

Los buenos resultados y la difusión mediática en el último lustro han suscitado el interés en un gran número de grupos de trabajo. Ante este nuevo escenario, la Food and Drug Administration (FDA) ha decidido estrechar la vigilancia y exigir una mayor protocolización a los centros interesados en ofrecer el TMF. La expectación también ha llegado a los pacientes, motivando la aparición de prácticas que ponen en serio peligro la salud. Son muchas las páginas de Internet que ofrecen información sobre cómo llevar a cabo un «autotransplante casero» con el uso de enemas; de hecho se ha notificado el caso de un varón de 36 años con CU autotratado con malos resultados<sup>30</sup>.

A pesar de ser un procedimiento generalmente bien tolerado y relativamente inocuo, es honesto y sensato reconocer que la ciencia no ha hecho más que empezar a descubrir el complejo mundo de la microbiota. El TMF realizado en los estudios de práctica clínica altera este microambiente de una forma poco o nada selectiva. La modificación de este agente clave en la homeostasis del organismo de una forma tan poco dirigida conlleva quizás una serie de alteraciones biológicas que tan solo son parcialmente conocidas. A pesar de que en situación de enfermedad el resultado a corto plazo suele ser positivo, el riesgo de sesgo de publicación, la ausencia de grandes cohortes con seguimiento a muy largo plazo y los vacíos de conocimiento condicionan que no pueda descartarse una asociación potencial entre el TMF y patologías de naturaleza inflamatoria, infecciosa, autoinmune e incluso neoplásica<sup>31</sup>.

Trasplante de microbiota fecal en enfermedad por *Clostridium difficile*<sup>32</sup>:

La infección por *C. difficile* es una importante causa de diarrea nosocomial en nuestro medio. La infección adquirida en la comunidad, incluso en grupos de bajo riesgo, también ha aumentado. Se trata de un bacilo Gram positivo, formador de esporas, con transmisión fecal-oral. Uno de los principales factores de riesgo para adquirir la infección es la edad avanzada, siendo el riesgo de infección en mayores de 65 años 20 veces mayor que en jóvenes<sup>32</sup>.

El uso de antibióticos, especialmente fluoroquinolonas y cefalosporinas, la hospitalización, la larga estancia en instituciones, la inmunosupresión, las neoplasias y el uso de antsecretorios gástricos son también factores de riesgo. Respecto a la clínica, esta es variable, pudiendo ir desde una infección asintomática hasta una diarrea acuosa o llegar a una colitis pseudomembranosa que puede complicarse con perforación o shock. Debido a la alta incidencia y gravedad de la infección, debe mantenerse un alto índice de sospecha<sup>32</sup>.

La base del tratamiento son el metronidazol y la vancomicina. En casos muy leves puede simplemente suspenderse el tratamiento antibiótico que el paciente estuviera tomando, sin necesidad de tratamiento específico. En casos leve-moderados se recomienda el uso de metronidazol oral 500 mg cada ocho horas durante 10-14 días, y en los graves, vancomicina 125 mg cada seis horas durante 10-14 días vía oral o por sonda nasogástrica. En los casos de enfermedad grave y complicada se añadiría a la vancomicina metronidazol 500 mg cada ocho horas por vía parenteral. Para el tratamiento de la primera recurrencia se utiliza el mismo que para el episodio inicial; sin embargo, en la segunda recurrencia el tratamiento de elección es la vancomicina oral en pauta descendente<sup>32</sup>.

Como tratamiento antibiótico alternativo existe la fidaxomicina, un antibiótico macrocíclico oral que ha demostrado tener una eficacia similar a la vancomicina. Con éxitos más modestos se han utilizado bacitracina, teicoplanina, nitazoxanida, rifaximina o anticuerpos IgG antitoxina. También se están utilizando para la prevención de recurrencia de infección anticuerpos monoclonales antitoxina A y B<sup>32</sup>.

La primera indicación del TMF y, hasta la fecha, la más documentada es la infección por *C.difficile* en tres contextos clínicos diferentes: infección recurrente, infección grave e infección en paciente con EII. A pesar de la heterogeneidad de los trabajos publicados en aspectos como vía de administración, volumen de infusión o tratamientos previos, entre otros, la evidencia disponible sugiere una clara efectividad terapéutica de este procedimiento en la infección por *C.difficile*. El TMF como tratamiento de la infección por *C. difficile* se ha utilizado en más de 600 pacientes, con una tasa de curación que ronda el 90%<sup>33</sup>.

La curación, definida como ausencia de diarrea, dolor abdominal y estudios microbiológicos para *C. difficile* negativos, suele aparecer en los primeros días. La respuesta clínica parece ser duradera, ya que se ha observado que algunos de estos pacientes han precisado antibióticos posteriormente por otras causas, sin objetivarse recidiva de infección. A día de hoy, la única indicación del TMF recogida en las guías de práctica clínica y documentos de consenso de sociedades científicas de reconocido prestigio internacional es la recurrencia de la infección a partir del tercer episodio, sin poder descartarse en un futuro no muy lejano su inclusión como alternativa terapéutica desde el primer episodio<sup>33</sup>.

Infección recurrente por *Clostridium difficile*<sup>34</sup>:

Asociado al incremento de incidencia y morbimortalidad de la infección por *C. difficile* en las últimas décadas se ha producido un aumento de los fracasos terapéuticos con metronidazol y vancomicina, con un preocupante número de casos recurrentes. Hasta el 15 - 30 % de los pacientes presentan un nuevo episodio en los tres meses posteriores pese a haber recibido un tratamiento correcto, y tras una primera recurrencia el riesgo de un nuevo episodio se eleva hasta el 65 %. La infección recurrente puede convertirse en un auténtico reto terapéutico, especialmente en pacientes ancianos con comorbilidad o formas graves<sup>34</sup>.

Antibióticos como metronidazol o vancomicina no logran erradicar *C. difficile* en un gran número de pacientes y no corrigen las alteraciones en la microbiota intestinal. El TMF no solo erradica *C. difficile*, sino que repone los microorganismos deficientes como *Bacteroides*, logrando restablecer la diversidad bacteriana y el equilibrio perdido en el paciente afectado. Tres revisiones sistemáticas publicadas en 2011, 2013 y 2014 concluyen que el TMF lleva a la curación de la infección recurrente aproximadamente en el 90 % de los casos<sup>35</sup>.

Infección grave por *Clostridium difficile*<sup>36</sup>:

Los trabajos publicados en infección grave son menos numerosos que en infección recurrente. Aun así, los datos observacionales obtenidos de estos estudios, en su mayoría series de casos, sugieren que el tratamiento con TMF conlleva una resolución de la diarrea asociada a *C. difficile* en pacientes con enfermedad grave.

La primera utilización documentada de TMF en colitis pseudomembranosa grave data de 1958, cuando se emplearon enemas con heces de donantes para tratar a cuatro pacientes en situación crítica, logrando la resolución del cuadro en todos ellos a las pocas horas del procedimiento<sup>36</sup>.

La serie de casos más numerosa, con 13 pacientes, muestra una eficacia del 84 % del TMF como tratamiento de primera línea y un 92 % de curación con TMF como tratamiento de segunda intención (previo ciclo de vancomicina o infusión previa de TMF). Otros casos publicados han mostrado rápida recuperación tras TMF en pacientes con colitis grave por *C. difficile*. Se necesitan ensayos clínicos bien diseñados para probar la eficacia e incluso la posible superioridad del TMF sobre la antibioterapia en infección grave por *C. difficile*<sup>36</sup>.

Trasplante de microbiota fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>37</sup>:

La gravedad y la prevalencia de la EII en la sociedad occidental han motivado un crecimiento exponencial de la actividad investigadora en este campo en las últimas décadas. Cada vez son más los hallazgos procedentes de la experimentación animal y clínica que intentan responder al porqué y al cómo de la EII. La hipótesis más extendida es que, en individuos genéticamente predispuestos, factores tanto endógenos como exógenos originarían una desregulación del sistema inmunológico en la mucosa intestinal. Diversas líneas de evidencia sitúan a la microbiota intestinal como uno de los principales factores que alteran este complejo equilibrio fisiológico<sup>37</sup>.

Prácticamente todos los modelos murinos de EII requieren la presencia de bacterias intestinales para que se desencadene la cascada proinflamatoria. En seres humanos, la caracterización de la flora ha desvelado que existen diferencias relevantes entre sujetos sanos y afectados de EII. En términos generales, se produce una disminución en la diversidad microbiológica con un descenso de los microorganismos pertenecientes a los filos «beneficiosos» Bacteroidetes y Firmicutes. En contrapartida, se incrementa de forma significativa el número de representantes de los grupos perjudiciales Enterobacteria y Actinobacteria<sup>37</sup>.

Bennet y Brinkman, sin tener constancia de la mayoría de los conocimientos de los que disponemos en la actualidad, fueron los primeros en aventurarse a llevar a cabo

TMF en EII. Curiosamente, y al igual que los galardonados Warren y Marshall, Bennet decidió hacer de conejillo de indias al autoimplantarse un enema de retención como tratamiento de la CU que padecía. Su experiencia se publicó en enero de 1989 en la revista Lancet. Seis meses después del TMF, Bennet se encontraba asintomático y sin necesidad de medicación alguna<sup>38</sup>.

En la otra cara de la moneda, y haciendo una llamada de atención a mantener la prudencia, se encuentran las series de Angelberger y Kump, con un total de 11 pacientes, además de un caso de reactivación de CU tras TMF. En estas series los resultados fueron mucho más discretos, con tasas de respuesta del 20 y del 60 %, respectivamente. En el estudio prospectivo de cinco pacientes de Angelberger no solo la tasa de respuesta fue más baja de lo esperado, sino que dos de los participantes sufrieron un empeoramiento de su CU a la cuarta semana post-TMF<sup>39</sup>.

En la enfermedad de Crohn, por motivos no bien esclarecidos, el rendimiento del TMF se sitúa claramente por debajo al que se consigue en CU. En julio de 1989 Borody comunicaron el caso de un varón de 31 años con enfermedad de Crohn corticorretractaria. Los síntomas habían cedido por completo a los cuatro meses del TMF<sup>39</sup>.

Sin embargo, a los 18 meses, y a pesar del entusiasmo inicial, sufrió una recaída que requirió la reintroducción del tratamiento farmacológico. Hasta la fecha se han publicado 13 casos más a nivel mundial de enfermedad de Crohn en los que el TMF fracasó<sup>39</sup>.

En conclusión, la evidencia disponible es insuficiente para recomendar el TMF en EII, y este solo debe plantearse en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados<sup>39</sup>.

Otras indicaciones del trasplante de microbiota fecal<sup>40</sup>:

Desde su aparición formal en el año 1958, el interés del TMF se ha centrado en el tratamiento de la diarrea por CD y la EII. Se ha postulado que la microbiota también podría tener un papel decisivo en afecciones intestinales de perfil funcional como el síndrome del intestino irritable (SII) o el estreñimiento crónico. La ausencia de marcadores biológicos específicos y el componente psicológico de este tipo de trastornos condicionan que la medida de la efectividad de cualquier intervención

terapéutica específica sea difícil de valorar. A esto hay que añadir la ausencia de grupo control y la escasez de casos publicados hasta la fecha, lo que dificulta más si cabe la extracción de conclusiones de relevancia<sup>40</sup>.

Andrews y Borody han notificado casos de pacientes con estreñimiento crónico con normalización del ritmo intestinal después del TMF. Grehan analizaron en 2010 el efecto del TMF en la flora intestinal de cinco pacientes con sintomatología compatible con SII a las cuatro, ocho y 24 semanas. Comprobaron que la microbiota de los receptores adoptó un perfil bacteriológico prácticamente idéntico al de los donantes tras el trasplante. Sin embargo, las conclusiones que pueden obtenerse de ese trabajo son muy limitadas, ya que, además de su reducido tamaño muestral, el análisis que realizaron fue únicamente microbiológico, sin que se detallara la repercusión clínica del procedimiento<sup>40</sup>.

A raíz de la creciente evidencia disponible sobre la interacción entre la microbiota fecal y el sistema inmunológico, nervioso y metabólico del ser humano, numerosos autores han explorado el papel del TMF más allá de la esfera de la gastroenterología<sup>41</sup>.

Vrieze y su equipo fueron de los primeros en analizar su eficacia en 18 pacientes con síndrome metabólico. Aleatorizaron a los participantes a recibir por sonda nasoduodenal una infusión de microbiota fecal autóloga o procedente de personas con un IMC < 23. Observó que en el grupo «alógeno» (n=9) se produjo un aumento significativo de la sensibilidad a la insulina a nivel hepático y periférico. En la actualidad existen más de 10 estudios registrados en marcha en esta línea de investigación<sup>41</sup>.

En el año 2011 el equipo australiano de Borody publicó 3 casos de TMF en pacientes con estreñimiento crónico y esclerosis múltiple. Según este grupo, todos ellos presentaron mejora e incluso curación de la sintomatología digestiva y neurológica con un periodo de seguimiento post-TMF que osciló entre los 2 y los 15 años. Un caso de un niño de 6 años con síndrome de distonía mioclónica y diarrea crónica tratado con éxito ha sido notificado por este mismo departamento. En la literatura

también se recogen casos aislados con resultados esperanzadores en la enfermedad de Parkinson, el síndrome de fatiga crónica y el autismo<sup>42</sup>.

## **CONCLUSIONES**

- Se creó una base para el reconocimiento del empleo del trasplante de microbiota fecal en los diferentes trastornos gastrointestinales.
- Una microbiota intestinal sana puede definirse por la presencia de grupos de microorganismos que potencian el metabolismo del huésped, le confieren resistencia a las infecciones, a procesos inflamatorios, al desarrollo de neoplasias o autoinmunidad, favorecen las funciones endocrinas o colaboran con la función neurológica a través del denominado eje intestino-cerebro.
- Los tipos de donantes se clasifican en cuanto a su relación con el receptor en cuatro grupos: familiares de sangre, individuos con contacto íntimo con el paciente (esposa o pareja), voluntarios sanos sin relación con el receptor y, donante no especificado.
- La preparación y administración de las muestras como parte del procedimiento de trasplante de la microbiota, es la instalación de material fecal de un donante sano con su microbioma, en el tracto gastrointestinal de un paciente. Se destacan la vía endoscópica (colonoscopia) y, la más novedosa de ellas, la vía oral, a través de la ingesta de cápsulas.
- La obtención por el trasplante de microorganismos como virus, hongos y bacteriófagos ayuda a obtener los efectos positivos del tratamiento, y representa riesgos debido a que no se puede predecir exactamente cómo se comportará la microbiota en el organismo del receptor. En los pacientes en que eventualmente fallara, se puede repetir el procedimiento, con una alta tasa de éxito para los que falló por primera vez.
- El Trasplante de Microbiota Fecal tiene una aplicación clínica importante en el tratamiento de trastornos gastro-intestinales, lo que ratifica que se debe continuar su exploración para un adecuado empleo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. B. Inglis. Historia de la Medicina. Grijalbo, 1968.
2. D.C. Savage. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol*, 1977; 31:107-133.
3. W.B. Whitman, D.C. Coleman, W.J. Wiebe. Prokaryotes: The unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998; 95: 6578-6583.
4. J. Qin, R. Li, J. Raes, M. Arumugam, K.S. Burgdorf, C. Manichanh, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010; 464: 59-65.
5. E.B. Hollister, C. Gao, J. Versalovic. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*, (2014); 146: 1449-1458.
6. C. Owyang, G.D. Wu. The gut microbiome in health and disease. *Gastroenterology*, 2015; 146:1433-1436.
7. J.G. Caporaso, J. Kuczynski, J. Stombaugh, K. Bittinger, F.D. Bushman, E.K. Costello, *et al.* QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods*, 2016; 77: 335-336.
8. A. Sboner, X.J. Mu, D. Greenbaum, R.K. Auerbach, M.B. Gerstein. The real cost of sequencing: Higher than you think. *Genome Biol*, 2011; 12: 125.
9. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012; 486: 207-214.
10. X.C. Morgan, C. Huttenhower. Meta'omic analytic techniques for studying the intestinal microbiome. *Gastroenterology*, 2014;1:146.
11. J.C. Stearns, M.D. Lynch, D.B. Senadheera, H.C. Tenenbaum, M.B. Goldberg, D.G. Cvitkovitch. Bacterial biogeography of the human digestive tract. *Scientific Reports*, 2011; 1: 170.
12. R.E. Ley, P.J. Turnbaugh, S. Klein, J.I. Gordon. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006; 444:1022-1023.
13. K.J. Pflughoeft, J. Versalovic. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol*, 2012; 7: 99-122.

- 14.M. Arumugam, J. Raes, E. Pelletier, D. le Paslier, T. Yamada, D.R. Mende. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 2017; 473: 174-180.
- 15.F. Backhed, C.M. Fraser, Y. Ringel, M.E. Sanders, R.B. Sartor, P.M. Sherman, *et al.* Defining a healthy human gut microbiome: Current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe*, 2016; 12: 611-622.
- 16.M.A. Fischbach, J.L. Sonnenburg. Eating for two: how metabolism establishes interspecies interactions in the gut. *Cell Host Microbe*, 2011; 10: 336-347.
- 17.C.A. Magwira, B. Kullin, S. Lewandowski, A. Rodgers, S.J. Reid, V.R. Abratt. Diversity of faecal oxalate-degrading bacteria in black and white South African study groups: Insights into understanding the rarity of urolithiasis in the black group. *J Appl Microbiol*, 2016; 113: 418-428.
- 18.H. Sidhu, B. Hoppe, A. Hesse, K. Tenbrock, S. Bromme, E. Rietschel, *et al.* Absence of *Oxalobacter formigenes* in cystic fibrosis patients: A risk factor for hyperoxaluria. *Lancet*, 1998; 352: 1026-1029.
- 19.D. Bouskra, C. Brezillon, M. Berard, C. Werts, R. Varona, I.G. Boneca, *et al.* Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature*, 2008; 456: 507-510.
- 20.N. Kamada, S.U. Seo, G.Y. Chen, G. Nunez. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*, 13 (2015), pp. 321-335.
- 21.J. Qin, Y. Li, Z. Cai, S. Li, J. Zhu, F. Zhang. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 2012; 490: 55-60.
- 22.E.A. Mayer, T. Savidge, R.J. Shulman. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 2017; 146: 1500-1512.
- 23.T.J. Borody, E.F. Warren, S.M. Leis, R. Surace, O. Ashman, S. Siarakas. Bacteriotherapy using fecal flora: Toying with human motions. *J Clin Gastroenterol*, 2004; 38: 475-483.
- 24.R.A. Lewin. More on merde. *Perspect Biol Med*, 2015; 44: 594-607.
- 25.F. Zhang, W. Luo, Y. Shi, Z. Fan, G. Ji. Should we standardize the 1,700-year old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol*, 2012; 107: 1755.
- 26.Fang ZHBJ. Ge H (Dinastía Dongjin). *Tecnología TC*, editor. Tianjín; 2000.

27. B. Eiseman, W. Silen, G.S. Bascom, A.J. Kauvar. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*, 1958; 44: 854-859.
28. T.J. Borody, S. Paramsothy, G. Agrawal. Fecal microbiota transplantation: Indications, methods, evidence, and future directions. *Curr Gastroenterol Rep*, 2013; 15: 337.
29. J. Doré, M. Simren, L. Buttle, F. Guarner. Hot topics in gut microbiota. *United European Gastroenterology Journal*, 2015; 1: 311-318.
30. A. Khoruts, J. Dicksved, J.K. Jansson, M.J. Sadowsky. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol*, 2017; 44: 354-360.
31. E. Van Nood, A. Vrieze, M. Nieuwdorp, S. Fuentes, E.G. Zoetendal, W.M. de Vos, *et al.* Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 2017; 368: 407-415.
32. C. Owens, E. Broussard, C. Surawicz. Fecal microbiota transplantation and donor standardization. *Trends Microbiol*, 21 (2013), pp. 443-445.
33. S. Sha, J. Liang, M. Chen, B. Xu, C. Liang, N. Wei, *et al.* Systematic review: Faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014; 39: 1003-1032.
34. E.O. Petrof, A. Khoruts. From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology*, 2015; 146: 1573-1582.
35. L.J. Brandt, O.C. Aroniadis, M. Mellow, A. Kanatzar, C. Kelly, T. Park, *et al.* Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*, 2012; 107: 1079-1087.
36. J.S. Bakken, T. Borody, L.J. Brandt, J.V. Brill, D.C. Demarco, M.A. Franzos. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011; 9: 1044-1049.

- 37.T.A. Rubin, C.E. Gessert, J. Aas, J.S. Bakken. Fecal microbiome transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: Report on a case series. *Anaerobe*, 2013; 19: 22-26.
- 38.A. Khoruts, M.J. Sadowsky. Therapeutic transplantation of the distal gut microbiota. *Mucosal Immunology*, 2016; 4: 4-7.
- 39.L.J. Brandt, O.C. Aroniadis. An overview of fecal microbiota transplantation: Techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc*, 2013; 78: 240-249.
- 40.T.J. Borody, E.F. Warren, S. Leis, R. Surace, O. Ashman. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol*, 2003; 37: 42-47.
- 41.F. Rohlke, C.M. Surawicz, N. Stollman. Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: Results and methodology. *J Clin Gastroenterol*, 2016; 44: 567-570.
- 42.J.R. Allegretti, M.J. Hamilton. Restoring the gut microbiome for the treatment of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 2015; 20: 3468-3474.