

EDITORIAL

Trasplante de microbiota fecal: algo más que una curiosidad terapéutica

La microbiota intestinal constituye, probablemente, el órgano más complejo de nuestra economía. Se calcula que está formada por, aproximadamente, 10^{14} organismos vivos independientes entre bacterias, archeas, hongos y formas acelulares como los virus. En un adulto sano, supone aproximadamente un kilogramo de peso e interviene en numerosas funciones homeostáticas y fisiológicas. Entre ellas destacan el metabolismo energético e intermediario, el funcionamiento normal del sistema inmunitario e incluso el correcto desarrollo intestinal y adecuado funcionamiento del sistema nervioso. Existen diversos patrones de composición bacteriana (denominados “enterotipos”) que se han relacionado con un correcto y saludable funcionamiento intestinal. La manipulación terapéutica de la microbiota intestinal puede parecer algo innovador. Sin embargo, los primeros casos (rudimentarios) se remontan a épocas muy pasadas como la antigua China imperial, y a lo largo de la historia y de la geografía no ha dejado de documentarse desde entonces.

Como decimos, cada vez disponemos de mayor evidencia que apunta al rol fundamental que juega la microbiota intestinal en la salud y la enfermedad en el ser humano. Por todo ello, su manipulación y, más concretamente el trasplante de microbiota fecal (TMF), presenta en la actualidad un interés creciente debido a la eficacia que ha demostrado y a la mirada de posibilidades terapéuticas que ofrece (1). Algunas de estas posibilidades están bastante bien establecidas actualmente mientras que otras se encuentran en fase de estudio.

La indicación principal es la enfermedad por *Clostridium difficile*. Son numerosas las series clínicas dadas a conocer, y no precisamente en publicaciones menores (2,3). Recientemente, Rossen y colaboradores han realizado una revisión sistemática sobre los casos de TMF publicados hasta la fecha (4). Tras revisar 33 series de casos y dos ensayos clínicos, se corroboraron las altas tasas de eficacia con una resolución de la diarrea por infección por *C. difficile* de hasta el 90%. Todos los estudios analizados presentaron una eficacia mayor del 50%, incluso en pacientes inmunodeprimidos, con edad avanzada o enfermedades graves; por otro lado, no se observaron diferencias en los resultados respecto a la vía de administración de la infusión fecal (mediante colonoscopia o por sonda nasoyeyunal). Hasta la fecha, existen tres ensayos clínicos publicados sobre el TMF en la colitis por *C. difficile* recurrente. El primero, de baja calidad metodológica, alcanzó una tasa del 81% en la resolución de los síntomas (5). El segundo, con una muestra de 20 pacientes, comparó distintas vías de infusión sin grupo control logrando un 70% de curación y sin observarse diferencias respecto al modo de administración (6). El tercero sin grupo control y con administración mediante TMF en forma de cápsulas, presentó una tasa de éxito del 70% con una sola dosis y de hasta un 90% tras una segunda (7). En la colitis por *C. difficile* refractaria existen menos casos publicados, aunque con notable éxito, y ningún ensayo clínico. Es destacable que este procedimiento parece, a la luz de los datos de que disponemos, de una gran seguridad. No se han comunicado efectos adversos más que de una manera anecdótica, a lo cual sin duda contribuye el exhaustivo estudio al que se somete al donante. Por todo lo anteriormente expuesto, es indudable la eficacia del procedimiento en este contexto, y así lo refleja la inclusión del TMF en las guías clínicas de tratamiento de la infección por *C. difficile* de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas (8). Siempre nos estamos refiriendo a la infección recidivante o refractaria, pues para generalizar el uso de esta técnica en todos los casos de enfermedad por *C. difficile*, serían necesarios ensayos clínicos de adecuada calidad metodológica en el futuro. Sin embargo, la alternativa actual en los casos en los que fracasa el tratamiento con vancomicina es la fidaxomicina, antibiótico de buena tolerancia y eficacia, pero con un coste muy significativo. Probablemente, el TMF deba estar a la altura de esta opción en el árbol de tratamiento de la enfermedad por *C. difficile*.

Respecto a la utilidad del TMF en otras indicaciones, la evidencia es aún muy preliminar. En el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, disponemos de más datos en la colitis ulcerosa, en la que los resultados son muy heterogéneos con mejorías sintomáticas que oscilan entre un 20 a un 92% (4). En la enfermedad de Crohn se han publicado dos series con un total de seis pacientes que no han demostrado beneficio clínico hasta la fecha.

Otra probable indicación del TMF es la obesidad, una epidemia en los países desarrollados con falta de tratamientos médicos eficaces. En un estudio aleatorizado doble ciego en pacientes obesos, se administró a un grupo microbiota intestinal propia y al otro microbiota procedente de pacientes con un IMC < 23. Se vio que los pacientes trasplantados con microbiota del segundo grupo presentaron una mejoría de la sensibilidad insulínica a nivel hepático y periférico (9). Además, recientemente se ha comunicado el posible papel del TMF en la erradicación de la colonización por microorganismos multirresistentes (10).

La experiencia del grupo portugués publicada en este número de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (11) arroja una vez más resultados prometedores del TMF en la infección por *C. difficile* refractaria y recurrente. En este estudio unicéntrico se recogen un

total de ocho procedimientos llevados a cabo en seis pacientes (tres con infección recurrente y tres con infección refractaria), todos ellos de edad avanzada y con antecedente de antibioterapia reciente, que fueron realizados en un periodo de 9 meses. Siete de los ocho TMF se administraron vía gastroscopia y otro vía colonoscopia. De los seis pacientes incluidos, cinco alcanzaron la resolución de la diarrea con un solo TMF, mientras que un paciente requirió tres TMF para lograrlo. Esto supone unos resultados excelentes, con un 100% de éxito global similar a los obtenidos en trabajos previos (12). No existe evidencia suficiente para establecer el número o la frecuencia de TMF necesarios para lograr el éxito terapéutico. En este estudio, el 83,3% logró la curación con una única administración, resultados similares a los recogidos en la literatura (13). Sin embargo, un paciente precisó tres TMF para obtener la resolución de la diarrea, lo que resalta el hecho de que algunos enfermos necesitarán más de un procedimiento para lograr la curación. Como en estudios previos, la resolución de la diarrea fue rápida (24-48 horas tras el TMF) y el procedimiento fue bien tolerado sin objetivarse efectos adversos.

A pesar de la creciente información disponible derivada de series de casos y estudios, la preparación y la administración del TMF siguen sin estar estandarizadas a día de hoy. En el pormenorizado protocolo de este estudio se abordan varios aspectos controvertidos acerca del procedimiento, como la preparación del donante con lactulosa o la preparación del receptor con IBP cuando se opta por la vía de administración alta para reducir el posible efecto negativo de la secreción gástrica sobre la solución instilada. Otros puntos interesantes son la necesidad de preparación del donante con soluciones evacuantes independientemente de la vía de administración escogida, pues podrían reducir la densidad de bacterias *C. difficile*. En este estudio se optó por suspender la antibioterapia el día previo al TMF, pero son necesarios trabajos que aclaren el momento de suspender el tratamiento antibiótico. El estudio de Ponte y cols. se ha inclinado por la vía de administración alta al no existir hasta la fecha resultados que otorguen superioridad a ninguna ruta de administración (11).

En definitiva, este interesante estudio nos demuestra una vez más la eficacia y la seguridad del TMF objetivada en trabajos previos en el tratamiento de la infección refractaria y recurrente por *C. difficile*, un problema emergente en nuestra práctica clínica habitual. Es de destacar que el centro en el que los autores desarrollan su labor es un hospital "normal", asistencial, y nos parece un ejemplo encomiable de interés y emprendimiento. Para implantar el TMF no hacen falta grandes instalaciones ni medios fuera de lo común, solamente son necesarios buen oficio y una dosis de curiosidad científica. Otra cosa es la investigación en la manipulación de microbiota, en donde parece inexcusable contar (directamente o en colaboración) con los medios que un centro académico puede ofrecer a la hora de estudiar la composición de la microbiota y de emprender el uso del TMF en nuevas indicaciones.

Los nuevos procedimientos terapéuticos en medicina, máxime cuando tienen un tinte trasgresor e incluso bizarro como el que nos ocupa, generan inquietud e incluso rechazo en el médico precavido. Sin embargo, el TMF en la infección por *C. difficile* no es algo que deba verse como experimental o temerario, es un tratamiento avalado por la evidencia científica que los centros sanitarios de referencia deberían ofrecer a determinados casos seleccionados en los que puede suponer el mejor tratamiento disponible en la actualidad.

Más allá de su valor en la diarrea por *C. difficile*, sus límites y horizontes son difíciles de precisar. Su buen perfil de seguridad, lo atractivo del mecanismo fisiopatológico, lo barato de la materia prima y la disponibilidad de los recursos materiales que se requieren colocan al TMF como un tratamiento potencial de patologías de muy diversa índole. Las mayores esperanzas a corto y medio plazo se encuentran en el tratamiento de la colitis ulcerosa (más de 20 ensayos clínicos en marcha) y en la diabetes mellitus tipo 2, donde ya ha quedado establecido la capacidad del TMF para disminuir la resistencia a la insulina como se ha comentado anteriormente. Esclerosis múltiple, encefalopatía hepática, pancreatitis aguda, síndrome del intestino irritable, síndrome metabólico, autismo o la enfermedad de Parkinson son sólo un pequeño ejemplo de las enfermedades en las que el TMF puede tener algo que decir. La década venidera, para bien o para mal, será el periodo en que se decida y defina su verdadera utilidad. Únicamente el seguimiento a largo plazo, la estandarización del método de realización y los resultados de los ensayos clínicos decidirán si el TMF cambiará de forma sustancial la realidad de nuestros pacientes y la práctica clínica o si se convertirá en otra de las promesas no cumplidas que tanto abundan en la historia de la medicina.

Carlos Ferre Aracil, Lara Aguilera Castro, Enrique Rodríguez de Santiago, Ana García García de Paredes y Antonio López-Sanromán

Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. García-García-de-Paredes A, Rodríguez-de-Santiago E, Aguilera-Castro L, et al. Trasplante de microbiota fecal. *Gastroenterol Hepatol* 2015;38:123-34. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2014.07.010
2. Kelly CR, de Leon L, Jasutkar N. Fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection in 26 patients: Methodology and results. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:145-9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318234570b
3. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, et al. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012;107:761-7. DOI: 10.1038/ajg.2011.482.

4. Rossen NG, MacDonald JK, de Vries EM, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015;21:5359-71.
5. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037.
6. Youngster I, Sauk J, Pindar C, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: A randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis* 2014;58:1515-22. DOI: 10.1093/cid/ciu135
7. Youngster I, Russell GH, Pindar C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA* 2014;312:1772-8. DOI: 10.1001/jama.2014.13875.
8. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Supl. 2):1-26. DOI: 10.1111/1469-0691.12418.
9. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-6 e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.
10. Crum-Cianflone NF, Sullivan E, Ballon-Landa G. Fecal microbiota transplantation and successful resolution of multidrug-resistant-organism colonization. *J Clin Microbiol* 2015;53:1986-9. DOI: 10.1128/JCM.00820-15.
11. Ponte A, Pinho R, Mota M, et al. Initial experience with fecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* Infection – Transplant protocol and preliminary results. *Rev Esp Enf Dig* 2015;107:402-7. DOI: 10.17235/reed.2015.3767/2015.
12. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: Techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2013;78:240-9. DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1329.
13. Sha S, Liang J, Chen M, et al. Systematic review: Faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1003-32. DOI: 10.1111/apt.12699.