

Trasplante de microbiota fecal

Autores Carlos A. Waldbaum 

Afiliación Médico de la División Gastroenterología del Hospital de Clínicas José de San Martín. Docente de la Facultad de Medicina de Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Autor de Correspondencia: Carlos Waldbaum. Correo: carloswaldbaum@gmail.com ORCID: [0000-0002-1437-6872](https://orcid.org/0000-0002-1437-6872)

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2021; 75(3): 114-118.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 25/06/2021

Fecha de revisión: 21/07/2021

Fecha de Aprobación: 08/08/2021

Resumen

En el tracto gastrointestinal habitan billones de microorganismos en una relación simbiótica con el huésped. La microbiota intestinal está involucrada en una variedad de procesos fisiológicos vitales para la salud del huésped. Su desequilibrio persistente (disbiosis) se relaciona con las enfermedades inflamatorias del intestino, el síndrome del intestino irritable, diabetes, obesidad, cáncer, y con algunos trastornos cardiovasculares y del sistema nervioso central. El trasplante de microbiota fecal es ampliamente investigado como estrategia para revertir la disbiosis e impactar en la evolución de esas afecciones y encontró en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* su mayor evidencia, por lo que fue incorporado asistencialmente en su tratamiento.

Palabras clave: Infección por *Clostridium difficile*, trasplante de microbiota fecal, microbiota intestinal.

FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION

Abstract

Billions of microorganisms inhabit the gastrointestinal tract in a symbiotic relationship with the host. The intestinal microbiota is involved in a variety of vital physiological processes to the hosts health. Its persistent imbalance (dysbiosis) is related to inflammatory bowel diseases, irritable bowel syndrome, diabetes, obesity, cancer, and some disorders associated with the cardiovascular system and central nervous system. The fecal microbiota transplantation is widely investigated as a strategy to reverse dysbiosis and impact on the evolution of these conditions, and it found its greatest evidence in the treatment of *Clostridium difficile* infection, which is why it was incorporated into its treatment.

Key words: *Clostridium difficile* infection, fecal microbiota transplantation, intestinal microbiota.

Introducción

El intestino humano es el hábitat natural de una población numerosa, diversa y dinámica de microorganismos, principalmente bacterias, que se han adaptado, de forma simbiótica^{1,2}.

El ecosistema microbiano del intestino incluye especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal y una serie variable de microorganismos que transitan temporalmente por el tubo digestivo². Las bacterias nativas se adquieren al nacer y durante los primeros años de vida; mientras que las bacterias en tránsito se ingieren continuamente a través de los alimentos, bebidas, etc.

El microbioma intestinal es inmensamente diverso, alberga más de 1.000 especies bacterianas diferentes³, principalmente anaerobias⁴, su número y diversidad aumentan desde la infancia a la adultez; con una reducción y pérdida de diversidad con el envejecimiento⁵.

Este microbioma está compuesto, principalmente, por dos filotipos de bacterias, Firmicutes y Bacteroidetes y en menor medida por Actinobacterias. Los primeros incluyen un gran número de géneros, siendo los más importantes los *Lactobacillus* y *Clostridium*. Las Bacteroidetes incluyen bacterias pertenecientes al género *Bacteroides* y al *Prevotella*. El género principal del filo Actinobacteria en el intestino humano es *Bifidobacterium*⁶. El genoma microbiano confiere capacidades metabólicas que superan a las del organismo huésped, siendo un participante activo en su fisiología. Es así que tiene funciones metabólicas, nutricionales, tróficas, de protección antimicrobiana, de mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y de regulación de la respuesta inmune^{7,8}.

Desarrollo

La fermentación bacteriana anaerobia de los carbohidratos de la fibra dietética es responsable de la formación de los ácidos

grasos de cadena corta, que son el combustible respiratorio preferido de los colonocitos y tienen un efecto antiinflamatorio; el propionato es metabolizado en el hígado, donde actúa reduciendo los niveles séricos de colesterol y glucosa.⁹

La microbiota intestinal está implicada en el manejo del peso corporal participando en el metabolismo energético a través de la energía obtenida de la dieta, en la regulación del almacenamiento de la grasa corporal, en la regulación de la lipogénesis y en la regulación de la oxidación de los ácidos grasos.^{10,11}

Es la encargada de la síntesis de la vitamina K y varios componentes de la vitamina B^{10,12} y desde que inicia su colonización en el huésped, regula la respuesta inmune durante toda la vida del individuo.¹³

Existe un eje microbiota intestino-cerebro bidireccional. En una dirección, el cerebro puede afectar indirectamente la microbiota intestinal mediante cambios en la secreción, motilidad y/o permeabilidad intestinal, o puede influenciar directamente a la microbiota por vía neuronal mediante la liberación de sustancias por parte de las células enterocromafines y células inmunes. En la otra dirección, la microbiota intestinal se comunica con el cerebro mediante la estimulación directa de ciertos receptores a través de aferentes vagales o por vía humoral. Todo ello puede alterar la morfología y la neuroquímica cerebrales a través de los niveles de GABA y serotonina. Esta comunicación microbiota-cerebro está implicada en la percepción del dolor visceral¹⁴ y en la modulación de la respuesta inmune y de las emociones.^{15,16}

Teniendo en cuenta como la microbiota y su microbioma participa en estos procesos fisiológicos vitales se puede explicar cómo muchas enfermedades gastrointestinales y sistémicas se han asociado con cambios en la composición o función metabólica de la microbiota intestinal (disbiosis).

La disbiosis se caracteriza por cambios amplios de la composición microbiana de la comunidad, reducción de la diversidad de especies y cambios en la proporción relativa de organismos particulares, por lo que los simbiontes que normalmente representan una pequeña proporción del microbioma desarrollan características patógenas¹⁷.

Numerosos estudios en modelos animales y humanos han demostrado que un desequilibrio persistente de la comunidad microbiana intestinal se relaciona con enfermedades inflamatorias del intestino, síndrome del intestino irritable, diabetes, obesidad, cáncer, trastornos cardiovasculares y del sistema nervioso central.

La manipulación terapéutica del microbioma intestinal se logra mediante la modificación de la dieta, la administración de prebióticos, probióticos o antibióticos y, más recientemente, con el trasplante de microbiota fecal.

El trasplante de microbiota fecal (TMF) implica la transferencia de heces de un donante sano al tracto intestinal de un receptor enfermo para cambiar directamente la composición microbiana del receptor y conferir un beneficio para la salud.

La medicina China ya lo utilizaba en el siglo IV para el tratamiento de la intoxicación alimenticia y la diarrea severa. Años más tarde Li Shizhen¹⁸ recomendaba una "sopa amarilla" que contenía heces frescas o secas para el tratamiento de enfermedades abdominales que cursaban con diarrea, fiebre, dolor y vómitos.

En 1958 Eiseman realiza un trasplante de microbiota fecal exitoso a cuatro pacientes con colitis pseudomembranosa¹⁹ y en 1989 se informó por primera vez el TMF para el tratamiento efectivo de una Colitis ulcerosa refractaria.²⁰

Desde la década del 1990, el TMF se ha descrito para el estreñimiento crónico, enfermedad de Crohn (EC), pouchitis, síndrome metabólico, síndrome de fatiga crónica, púrpura trombocitopénica idiopática e incluso para la esclerosis múltiple²¹⁻²⁵.

Pero han sido en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) donde se han obtenido las más contundentes evidencias que lo han convertido al TMF en un recurso terapéutico en la práctica asistencial.

El evento principal en la patogénesis de la ICD es la disbiosis vinculada a los factores de riesgo: exposición a antibióticos, inhibidores de la bomba de protones la edad, Etc. Se ha documentado el agotamiento de la microbiota colónica con una pérdida de la resistencia a la colonización y un aumento concomitante de la germinación de las esporas del *C. difficile*²⁶⁻²⁸.

El tratamiento de primera línea para la ICD siguen siendo los antibióticos (metronidazol, vancomicina o fidaxomicina) y suele ser eficaz para aliviar los síntomas de la ICD, pero con tasas variables de fracasos (9,6 al 26%).

Los antibióticos pueden suprimir parte de la microbiota colónica y el *C. difficile* puede persistir durante meses como espora, lo que explica que hasta el 20% de los casos de CDI tratados con antibióticos tienen una recurrencia y este riesgo aumenta con cada episodio de IDC subsiguiente.

Múltiples ensayos clínicos apoyan la utilidad del TMF en el tratamiento de la ICD recurrente demostrando tasas de éxito del 92% en comparación con 42% con fidaxomicina y 19% con vancomicina. En las formas refractarias se alcanza una curación en el más del 85% de los casos con una sola infusión de FMT y una curación cercana al 100% con infusiones adicionales²⁹⁻³⁴; por lo que esta opción terapéutica está ya incorporada en las principales guías y consensos de tratamiento³⁵⁻³⁷.

Hasta el momento hay pocos datos disponibles que permitan sugerir que un donante sea óptimo en relación a otro; siempre que no posea criterios de exclusión específicos basados en la historia clínica y en las pruebas de laboratorio.

Los donantes relacionados comparten factores genéticos y/o ambientales comunes con los receptores, de modo que podrían tener teóricamente especies microbianas comunes con los receptores. Por lo tanto es concebible un menor riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, similar adaptación del sistema inmune de la mucosa, y por ende ser más tolerante

el receptor a la microbiota de estos donantes. Sin embargo, el material de donantes alternativos ha sido igualmente eficaz en la curación de ICD, y hay que considerar que hay un gran número de donantes no emparentados, saludables disponibles que pueden ser rigurosamente seleccionados y facilitar la ejecución oportuna del TMF, contando con bancos de microbiota.

La historia clínica de los donantes es especialmente importante para identificar los riesgos de enfermedades y afecciones para las que no existen pruebas de laboratorio o para las que las pruebas no son lo suficientemente sensibles como para detectar los agentes de enfermedades infecciosas, y para los que no pueden identificarse en la fase inicial o durante el periodo de ventana.

Tabla 1. Criterios de exclusión de los donantes.

Antecedentes o factores de riesgo de enfermedades infecciosas
Historia de VIH, virus de la hepatitis B o C, sífilis, virus linfotrópico T humano I y II
Infección sistémica actual
Uso de drogas ilegales
Comportamiento sexual de alto riesgo
Trasplante previo de tejido / órgano
Hospitalización reciente o alta de instalaciones de cuidados a largo plazo
Viajes de alto riesgo epidemiológico
Accidente por pinchazo de aguja reciente (≤ 6 meses)
Tatuaje corporal reciente (≤ 6 meses), piercing, pendiente, acupuntura
Infección por patógenos entéricos recientes (≤ 2 meses)
Gastroenteritis aguda reciente (≤ 2 meses) con o sin prueba de confirmación
Trastornos potencialmente asociados con la perturbación de la microbiota intestinal
Antecedentes personales de enfermedad gastrointestinal crónica, incluidos trastornos gastrointestinales funcionales; Enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad celíaca; otras enfermedades gastroenterológicas crónicas
Historia personal de trastornos autoinmunes sistémicos.
Antecedentes personales de cáncer, incluidos cánceres gastrointestinales o síndrome de poliposis
Síntomas gastrointestinales anormales recientes (p. Ej., Diarrea, hematoquecia, etc.)
Historia personal de trastornos neurológicos / neurodegenerativos.
Historia personal de condiciones psiquiátricas.
Obesidad (índice de masa corporal > 30) y / o síndrome metabólico / diabetes
Antecedentes familiares de primer grado de cáncer de colon prematuro o antecedentes familiares de primer grado de síndromes de poliposis de inicio temprano
Medicamentos que pueden alterar la microbiota intestinal
Exposición reciente (≤ 3 meses) a fármacos antimicrobianos sistémicos, agentes inmunosupresores, quimioterapia

Los donantes deben evaluarse inicialmente con un cuestionario clínico para pesquisar el riesgo de enfermedades infecciosas, el uso de tratamientos y de trastornos que potencialmente que pueden afectar la microbiota intestinal que constituyen los criterios de exclusión (tabla 1) y deben someterse a análisis de para excluir enfermedades potencialmente transmisibles (tabla 2).

Tabla 2. Análisis de laboratorio de los donantes.

Análisis de sangre
Virus de la hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C y hepatitis E
VIH-1 y VIH-2
<i>Treponema pallidum</i>
Nematodos (<i>Strongyloides stercoralis</i>)
Hemograma completo
Creatinina
Transaminasas, bilirrubina
Análisis de heces
<i>Clostridioides difficile</i>
Patógenos entéricos comunes
Bacterias resistentes a antibióticos
Norovirus, rotavirus, adenovirus
<i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp, Isospora y Microsporidia
Protozoos y helmintos
Antígeno fecal de <i>Helicobacter pylori</i> (para la vía superior de administración de FMT)?
Prueba de hisopado nasofaríngeo para SARS-CoV-2

Previo a la infusión deben suspenderse la administración de los antibióticos (12 a 48 Hs. antes). Para la administración se han utilizado la vía digestiva alta a través de un gastroscopio, o de una sonda nasogástrica, nasoyeyunal o de gastrostomía o con la ingesta de formulaciones en capsulas congeladas y la vía digestiva baja por colonoscopia o por enema, dependiendo del estado general del receptor, sin verificarse diferencias estadísticamente significativas en el éxito del tratamiento de la ICD^{38,39}.

Los eventos adversos más comunes a corto plazo del TMF son leves y transitorios: diarrea, calambres abdominales, eructos, estreñimiento, fiebre, bacteriemia gramnegativa. Los más severos se relacionaron a la forma de administración: bronco aspiración o complicaciones de la sedación durante la endoscopia⁴⁰ y no se documentaron complicaciones en el seguimiento a largo plazo y si beneficios en relación a los pacientes que fueron tratados con antibióticos.^{41,42}

En síntesis, la microbiota intestinal es un contribuyente esencial para la salud y el desarrollo del huésped y su deterioro se ha asociado con una variedad de enfermedades gastrointestinales y sistémicas, por lo que hoy es un objetivo de estudio y de tratamiento y hay suficientes evidencias del beneficio del TMF en la práctica clínica, en particular para el tratamiento de la ICD.

Referencias

- 1.- Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124:837-848
- 2 Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361:512-519
3. Dave M, Higgins PD, Middha S, et al. The human gut microbiome: Current knowledge, challenges, and future directions. *Transl Res* 2012;160:246-57. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.05.003 18.
- 4 Valle Gottlieb MG, Closs VE, Junges VM, et al. Impact of human aging and modern lifestyle on microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017
- 5 Grenham S, Clarke G, Cryan JF, et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011;2:94. DOI: 10.3389/fphys.2011. 00094
- 6 Grenham S, Clarke G, Cryan JF, et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011;2:94. DOI: 10.3389/fphys.2011. 00094
- 7 Ramakrishna BS. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28 (Suppl 4):9-17
- 8 McCracken VJ, Lorenz RG. The gastrointestinal ecosystem: A precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota. *Cell Microbiol* 2001;3(1):1-11.
- 9 Andoh A, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Role of dietary fiber and shortchain fatty acids in the colon. *Curr Pharm Des* 2003;9(4):347-58.
- 10 Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015;21(29):8787-803.
- 11 Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology* 2014;146(6):1449-58.
- 12 LeBlanc JG, Milani C, De Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: A gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol* 2013;24(2): 160
- 13 Uematsu S, Fujimoto K, Jang MH, Yang BG, Jung YJ, Nishiyama M, Sato S, Tsujimura T, Yamamoto M, Yokota Y, et al. Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5. *Nature Immunol.* 2008;9:769-76.
- 14 Chichlowski M, Rudolph C. Visceral pain and gastrointestinal microbiome. *J Neurogastroenterol Motil* 2015 30;21(2):172-81.
- 15 Aziz Q, Doré J, Emmanuel A, et al. Gut microbiota and gastrointestinal health: Current concepts and future directions. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25(1):4-15
- 16 Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6(5):306-14.
- 17 Kamada N, Seo SU, Chen GY, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2013;13:321-335.
- 18 Ge H (Dongjin Dynasty). Zhou Hou Bei Ji Fang . Tianjin Science & Technology Huaxia Press: Beijing, 2011
- 19 Eiseman B.: Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis; *Surgery.* 1958 Nov;44(5):854-9
- 20 J D Bennet, M Brinkman Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora *Lancet.* 1989 Jan 21;1(8630):164.
- 21 Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? Borody TJ, George L, Andrews P, Brandl S, Noonan S, Cole P, Hyland L, Morgan A, Maysey J, Moore-Jones D *Med J Aust.* 1989 May 15; 150(10):604.
- 22 Andrews PJ, Barnes P, Borody TJ. Chronic constipation reversed by restoration of bowel flora: A case and a hypothesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1992;4:245-247
- 23 Borody TJ, Leis S, Campbell J, Torres M, Nowak A, Fecal microbiota transplantation (FMT) in multiple sclerosis (MS) *Am J Gastroenterol.* 2011:942.
- 24 Pinn D, Aroniadis O, Brandt LJ. Follow-up study of fecal microbiota transplantation (FMT) for the treatment of refractory irritable bowel syndrome (IBS) *ACG Annu Sci Meet Abstr.*
- 25 Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, et al. *Gastroenterology.* 2012 Oct; 143(4).
- 26 Seekatz A.M., Young V.B. Clostridium difficile and the microbiota. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4182-4189.
- 27 Schubert A.M., Rogers M.A.M., Ring C. Microbiome data distinguish patients with Clostridium difficile infection and non-C. difficile-associated diarrhea from healthy controls. *MBio.* 2014;5(3) e01021-14.
- 28 Buffie C.G., Bucci V., Stein R.R. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to Clostridium difficile. *Nature.* 2015;517(7533):205-208.
- 29 Lawrence J Brandt 1, Olga C Aroniadis, Mark Mellow, Amy Kanatzar, Colleen Kelly Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection *Am J Gastroenterol.* 2012 Jul; 107(7):1079-87
- 30 Hvas, CL, Jørgensen, SMD, Jørgensen, SP, et al. Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent Clostridium difficile infection. *Gastroenterology* 2019; 156: 1324-1332.
- 31 Ianiro, G, Masucci, L, Quaranta, G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory Clostridium difficile infection-single versus multiple infusions. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 152-159

- 32 Carlos Waldbaum, Fabiana López, Pablo Antelo, Juan Sorda Faecal microbiota transplantation for Clostridioides difficile infection Medicina (B Aires). 2020;80(6):633-639
- 33 Giovanni Cammarota, Gianluca Ianiro, Antonio Gasbarrini Faecal microbiota transplantation for the treatment of Clostridium difficile infection: a systematic review J Clin Gastroenterol. 2014 Sep;48(8):693-702
- 34 G Cammarota, L Masucci, G Ianiro, S Bibbò, G Dinoi, G Costamagna, M Sanguinetti, A Gasbarrini. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent Clostridium difficile infection Aliment Pharmacol Ther. 2015 May;41(9):835-43.
- 35 Christian Lodberg Hvas¹, Simon Mark Dahl Jørgensen 2, Søren Peter Jørgensen, Faecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent Clostridium difficile Infection Gastroenterology 2019 Apr;156(5):1324-1332.e3.
- 36 Recomendaciones intersociedades para el diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones por Clostridioides Dfficile MEDICINA (Buenos Aires) 2020; 80: 1-32
- 37 Giovanni Cammarota, Gianluca Ianiro, Herbert Tilg, Mirjana Rajilić-Stojanović³, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice Gut. 2017 Apr;66(4):569-580.
- 38 Dimitri Drekonja, Jon Reich, Selome Gezahegn, Nancy Greer, Aasma Shaukat Faecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: A Systematic Review Ann Intern Med. 2015 May 5;162(9):630-8
- 39 Matthew J Hamilton 1, Alexa R Weingarden, Michael J Sadowsky, Alexander Khoruts Standardized frozen preparation for transplantation of faecal microbiota for recurrent Clostridium difficile infection Am J Gastroenterol. 2012 May;107(5):761-7.
- 40 Manasi Agrawal, Olga C Aroniadis, Lawrence J Brandt, Colleen Kelly, Sarah Freeman, The Long-term Efficacy and Safety of Faecal Microbiota Transplant for Recurrent, Severe, and Complicated Clostridium difficile Infection in 146 Elderly Individuals J Clin Gastroenterol. May-Jun 2016;50(5):403-7.
- 41 Agrawal, Manasi MD; Aroniadis, Olga C. MD; Brandt, Lawrence J. MD, MACG; Kelly, Colleen MD, FAGG; Freeman, Sarah MD; Surawicz, Christina MD, MACG; Broussard, Elizabeth MD; Stollman, Neil MD The Long-term Efficacy and Safety of Faecal Microbiota Transplant for Recurrent, Severe, and Complicated Clostridium difficile Infection in 146 Elderly Individuals Journal of Clinical Gastroenterology: May/June 2016 - Volume 50 - Issue 5 - p 403-407
- 42 J Jalanka, A Hillamaa R Satokari, E Mattila, V-J Anttila, P Arkkila The long-term effects of faecal microbiota transplantation for gastrointestinal symptoms and general health in patients with recurrent Clostridium difficile infection Aliment Pharmacol Ther. 2018 Feb; 47(3):371-379.