

El trasplante

DE MICROBIOTA FECAL

¿Un tratamiento con futuro?

BIOCODEX 
Microbiota Institute

Índice

1 • ¿QUÉ ES EL TMF?

El mecanismo del trasplante fecal:
trasplantar para reequilibrar **p3**

El TMF en la práctica: del donante
a los efectos secundarios **p5**

2 • EFICACIA DEMOSTRADA EN UNA SOLA INDICACIÓN

La colitis recurrente por *Clostridium
difficile*, única indicación validada **p8**

3 • ¿Y MAÑANA?

Enfermedades inflamatorias crónicas
del intestino **p10**

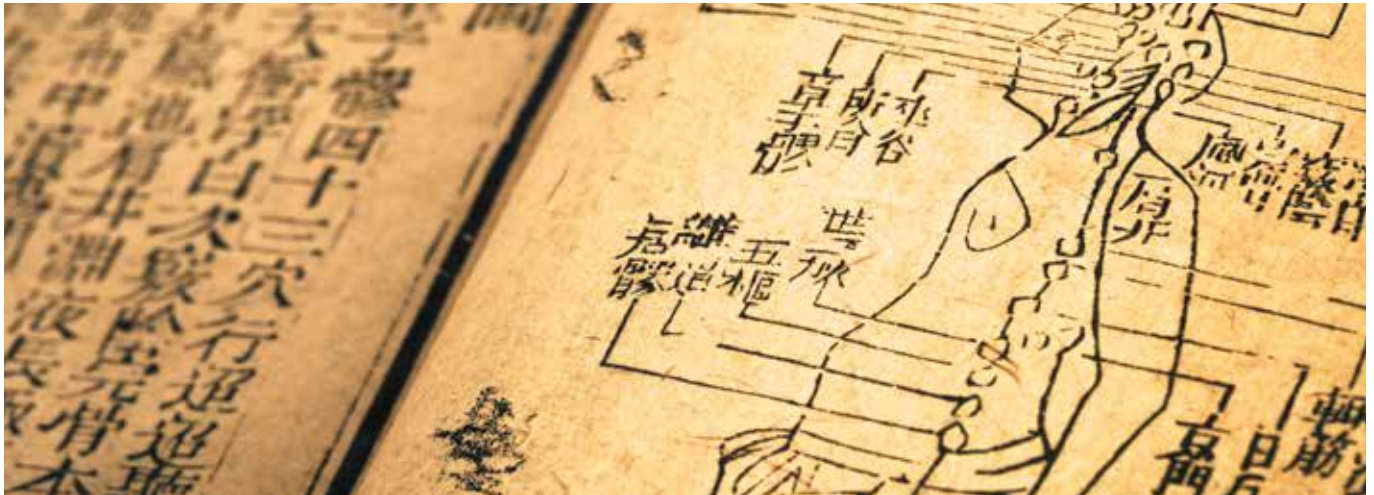
Trastornos intestinales funcionales **p12**

Encefalopatía hepática **p13**

Trastornos metabólicos **p13**

Palabra de experto:
Pr Harry Sokol **p15**

1 • ¿QUÉ ES EL TMF?



Aunque los medios de comunicación no han hablado del tema hasta recientemente, el trasplante de microbiota fecal es una técnica médica muy antigua. ¡Su historia se remontaría a la medicina china del siglo IV! En aquella época, se llamaba “sopa amarilla” y se utilizaba como tratamiento contra las intoxicaciones alimentarias y la diarrea... No fue hasta 1958 cuando se realizó el primer experimento en forma de enema fecal. En 2013, 45 años más tarde, se publicaron los resultados del primer ensayo clínico sobre el TMF, que demuestran su superioridad sobre los antibióticos en el tratamiento de las infecciones recurrentes por *Clostridium difficile*¹, una bacteria responsable del 20 al 30% de las diarreas asociadas a los antibióticos, a veces severas. Así fue como el TMF empezó a suscitar el interés de los investigadores y después del público general.

El mecanismo del trasplante fecal: trasplantar para reequilibrar

El trasplante de microbiota fecal (TMF), también llamado trasplante fecal o trasplante de heces, es un enfoque terapéutico original cuyo objetivo es reequilibrar la microbiota intestinal. Consiste en administrar los microorganismos contenidos en las heces de un donante, considerado sano, para restablecer la microbiota intestinal de un paciente que sufre una enfermedad asociada a una alteración de esta última. Aunque por el momento el TMF está indicado en el

tratamiento de una sola enfermedad –la colitis por *Clostridium difficile* recurrente–, la investigación trabaja en otras pistas terapéuticas: ciertos trastornos digestivos, autismo, obesidad, depresión, etc., con resultados dispares en el tratamiento de estas enfermedades. ¿Cuál es la regulación aplicable al TMF? ¿Cuáles son sus potenciales y sus limitaciones?

La microbiota intestinal (o flora intestinal) es un órgano de pleno derecho compuesto por miles de millones de

microorganismos (bacterias, hongos, virus...), que interactúan permanentemente entre sí y con el organismo (huésped) que los alberga. En el colon, no solo se observa una competición feroz entre los microorganismos por los nutrientes y el espacio disponible, sino también una estrecha colaboración para digerir las moléculas grandes. Para luchar contra la infección por *Clostridium difficile*, el funcionamiento del TMF se basaría en cuatro modos de acción³:

1 Una recidiva de la infección por *C. difficile* se define por la reaparición de los síntomas acompañada de la presencia de la bacteria y sus toxinas en las heces del paciente, en las 8 semanas siguientes al final de un tratamiento bien realizado y sin nueva toma del antibiótico desencadenante (fuente: Sokol H. Transplantation fécale. Post'U[2018]).

2 Lagier JC, Raoult D. Fecal microbiota transplantation: indications and perspectives. Med Sci (Paris). 2016 Nov

3 Khoruts A, Sadowski MJ. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Sep;13(9):508-16. doi: 10.1038/nrgastro.2016.98

Cuatro modos de acción de la TMF



- 1 Competición por los nutrientes y el espacio disponible:** eal reintroducir los microorganismos destruidos por los antibióticos, el TMF restablecería la competición por los recursos nutricionales y por el medio ocupado: esto reduciría el espacio y los nutrientes disponibles para *C. difficile* y, de esta forma, limitaría su crecimiento.
- 2 Destrucción del patógeno:** eal restablecer la actividad bactericida o bacteriostática (respectivamente, destrucción de las bacterias y limitación de su crecimiento) por el aporte de bacterias “asesinas”, el TMF participaría en la destrucción de *C. difficile*.

- 3 Restablecimiento del funcionamiento normal del metabolismo del huésped:** la destrucción de los microorganismos por los antibióticos provoca una modificación del metabolismo de los ácidos biliares y ofrece un terreno propicio para la colonización por *C. difficile*; la función de os ácidos biliares secundarios del donante sano consiste en impedir el crecimiento de *C. difficile*.
- 4 Restauración de la función de barrera del intestino:** al proporcionar los elementos imprescindibles para la regeneración de la pared interna del intestino (epitelio) y la producción de moléculas antimicrobianas, el TMF restauraría la barrera intestinal y atenuaría la reacción inflamatoria del organismo frente a *C. difficile*.

El TMF en la práctica: del donante a los efectos secundarios

Es fácil imaginar cómo se realizan trasplantes de piel, riñón o pulmón. Pero ¿cómo se desarrolla un trasplante fecal (TMF)? Ante la explosión de la cantidad de estudios sobre el TMF, las autoridades de varios países (entre ellos, Francia) publicaron recomendaciones que pretenden controlar la práctica, sobre todo la selección de los donantes, ya que

cualquier trasplante supone un donante y ¡no cualquiera puede donar sus heces!

¿La microbiota fecal es un medicamento?

La respuesta varía según los países. En Francia y Estados Unidos, la microbiota fecal se considera un medi-

camento. No ocurre así en el Reino Unido, Dinamarca o los Países Bajos. En Francia, la Agencia Nacional de Seguridad del Medicamento (ANSM) publicó en marzo de 2014 y actualizó en 2016 un documento que regula la práctica y que describe el procedimiento, en especial, la selección de los donantes.



UNA SELECCIÓN ESTRICTA

❖ Como en cualquier trasplante, la selección del donante debe basarse en criterios muy estrictos para reducir tanto como sea posible el riesgo de transmisión de infecciones u otras enfermedades.

1ª PHASE



18 años

Todos los candidatos a la donación de heces para un TMF deben ser mayores de edad. Aunque es preferible que tengan menos de 65 años, la edad no es un criterio de exclusión.



Cuestionario de preselección

El candidato a donación debe rellenar un cuestionario de preselección muy detallado sobre sus antecedentes médicos y su estilo de vida, ya que este determina la composición de su microbiota (dieta, tabaquismo...).



Relación de parentesco

El donante puede tener una relación de parentesco con el receptor y no se requiere el anonimato. Los especialistas consideran que hay que poder recurrir a familiares o amigos que gocen de perfecta salud⁵.



Donante potencial



Examen médico, junto con unos análisis biológicos de sangre y heces⁶

Objetivo: asegurarse de que no existe ninguna contraindicación para la donación, como enfermedades crónicas, sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] superior a 30), trastornos digestivos, tratamiento médico a largo plazo, hospitalización en el extranjero de más de 24 horas durante el año anterior o también estancia reciente o durante varios años en zona intertropical, y detectar la posible presencia de virus (VIH, virus de las hepatitis, citomegalovirus...), bacterias (*C. difficile*, *Salmonella*, *Listeria*, etc.) o parásitos (*Toxoplasma gondii*, amebas, *Giardia intestinalis*...).



2ª PHASE

❖ La selección definitiva no se produce hasta después de una segunda entrevista médica, asociada a un pequeño cuestionario sobre posibles acontecimientos ocurridos desde la visita de preselección, realizada justo antes de la donación³.



Pequeño cuestionario



2º examen médico

¿Y concretamente?

En Francia, la preparación debe realizarse bajo la responsabilidad de la farmacia de uso interno de un establecimiento sanitario³. Las heces recogidas se diluyen, se mezclan, se filtran

y después se transfieren a jeringas, antes de administrarlas. También pueden congelarse, lo cual ofrece la posibilidad de crear bancos de heces disponibles en cualquier momento⁵. “La congelación permite, además, limitar

el riesgo de transmisión de agentes infecciosos y prescindir de la etapa de preselección (el cribado se aplica directamente a la microbiota trasplantada)”, puntualiza la ANSM.

5 Cammarota G, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut. 2017

6 <https://www.snfge.org/content/la-transplantation-de-microbiote-fecal-tmf-da>

Distintas vías de administración

Por vía baja

a través de un enema o una colonoscopia. En este último caso, la introducción del preparado debe ir precedida de un lavado cólico del paciente⁷. Algunos equipos médicos recurren a cápsulas que contienen microbiota fecal, a razón de 2 x 15 cápsulas administradas en forma de dos dosis separadas con un intervalo de 24 horas⁷.



Por vía alta

a través de una sonda introducida por la nariz que desciende hasta el estómago (sonda nasogástrica) o hasta el duodeno (sonda nasoduodenal);



EFFECTOS SECUNDARIOS MUY LIMITADOS⁵

❖ La mayoría de los efectos secundarios del TMF, generalmente moderados, son de tipo digestivo. Se producen en las horas siguientes al trasplante y desaparecen en 48 horas:

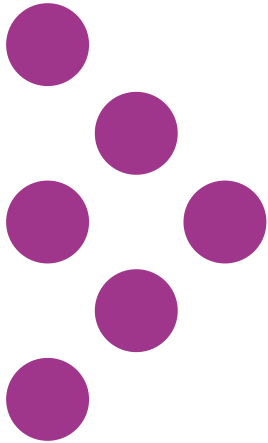
- el **75%** de los pacientes presentan **diarrea**,
- el **50%** sufren **dolor abdominal**,
- más raramente, algunos se quejan de **estreñimiento**.

Los efectos secundarios graves son extremadamente raros, pero justifican la atención que se presta a la selección de los donantes: bacteriemia, infección por norovirus (dos casos publicados), aumento de peso (un caso notificado), edema pulmonar agudo (un caso notificado). Algunos se deben al modo de administración, por ejemplo, las perforaciones intestinales.



⁷ Modalités pratiques pour la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal (TMF). Groupe français de transplantation fécale. <https://www.gftf.fr/45+modalites-pratiques-pour-la-realisation-d-une-transplantation-de-microbiote-fecal-tmf.html>

2. EFICACIA DEMOSTRADA EN UNA SOLA INDICACIÓN



Por ahora, las indicaciones del trasplante de microbiota fecal (TMF) se limitan a la infección recurrente por *Clostridium difficile*. Sin embargo, podrían ampliarse a otras enfermedades en las que se ha confirmado la implicación del desequilibrio de la microbiota intestinal.

La colitis recurrente por *Clostridium difficile*, única indicación validada

Se calcula que la colitis recurrente por *C. difficile*, primera causa de diarrea relacionada con la atención médica, contaminó, en 2011, a más de 450 000 estadounidenses, 30 000 de los cuales habrían fallecido. En Francia, 1800 fallecimientos se asociaron a una infección por *C. difficile* en 2014⁸. Según las estimaciones, el 5% de la mortalidad podría atribuirse directamente a esta cepa bacteriana en pacientes hospitalizados.

Hasta los años 1990, la colitis por *C. difficile* era una infección bastante rara que no representaba ningún peligro sanitario particular ya que bastaba un tratamiento con antibióticos para acabar con ella. Pero, en 20 años se ha duplicado la frecuencia de esta enfermedad, mientras que ha disminuido la eficacia de la antibioterapia, hasta llegar a una tasa de curación de tan solo el 20 al 30%^{8,9}, todo ello debido a un fuerte aumento de la resistencia de la bacteria a los antibióticos. Hubo que esperar a la secuenciación del genoma de *C. difficile* a principios de los años 2000 para identificar una cepa especialmente virulenta, resistente a los antibióticos y capaz de producir más de 10 veces la cantidad de toxinas normalmente segregada por esta bacteria.



8 Moayyedi P, et al. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials. Med J Aust. 2017

9 Wortelboer K, et al. Fecal microbiota transplantation beyond *Clostridioides difficile* infections. EBioMedicine. 2019 Jun.

¡Cuidado con los ciclos repetidos de antibióticos: la recidiva acecha!

La infección se produce generalmente después de la destrucción de la microbiota intestinal por ciclos repetidos de tratamientos antibióticos. *C. difficile*, presente en el colon en forma de esporas latentes, prolifera y se transforma para producir toxinas responsables de inflamación y diarrea. Paradójicamente, esta infección se trata con antibióticos, pero estos medicamentos acentúan progresivamente la alteración de la microbiota intestinal con cada ciclo adicional³ de tratamiento y conducen a una recidiva en el 35% de los pacientes².

El TMF, preferible a los antibióticos en las formas recurrentes

La publicación, en 1958, por el cirujano Ben Eiseman, de 4 casos de colitis pseudomembranosa curados con TMF suscitó el interés por esta práctica. Varios artículos describieron su eficacia en pacientes que presentaban la forma recurrente de la enfermedad. El momento crucial se produjo en 2013, con la publicación del primer ensayo en el ser humano. Este estudio basado en una metodología fiable demuestra la superioridad terapéutica del TMF sobre la antibioterapia en las formas recurrentes y resistentes de colitis por *C. difficile*.



RECOMENDACIONES INTERNACIONALES RELATIVAS AL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *C. DIFFICILE*¹⁰

❖ Después de la publicación del estudio holandés, la *European Society of Clinical Microbiology and Infection* (ESCMID) actualizó sus recomendaciones e incorporó el TMF en el tratamiento de la colitis por *C. difficile* recurrente¹¹.

Un episodio severo aislado, así como una primera recidiva de colitis, deben tratarse con antibióticos orales.

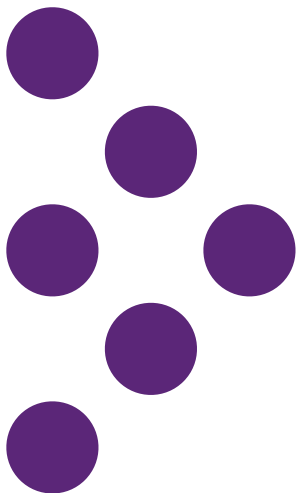
Solo en caso de segunda recidiva, que es característica de la colitis por *C. difficile* recurrente, debe proponerse un trasplante de heces.



¹⁰ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1469-0691.12418>

¹¹ Sokol H. Transplantation fécale. Post'U(2018)

3. ¿Y MAÑANA?



Aunque la colitis por *Clostridium difficile* constituye la única indicación, por el momento, del trasplante de microbiota fecal (TMF), todas las enfermedades en las que se sospecha de la implicación de la microbiota intestinal suscitan el interés de los científicos. Recapitemos sobre los avances de la investigación, de las enfermedades intestinales al cáncer, pasando por los trastornos neurológicos.

Enfermedades inflamatorias crónicas del intestino



Las EICI (enfermedades inflamatorias crónicas del intestino) se caracterizan por una inflamación de la pared del tubo digestivo. En la enfermedad de Crohn (EC), las lesiones pueden afectar a todo el aparato digestivo, de la boca al ano, pero se localizan con mayor frecuencia en la parte terminal del intestino delgado y en el colon; en la colitis ulcerosa (CU), se limitan al colon y el recto¹².

El cuadro de las EICI consiste en brotes inflamatorios de duración y frecuencia variables de un paciente a otro, entrecortados por períodos de remisión. Provocan dolor abdominal agudo, diarrea severa (entre 5 y 10 deposiciones al día) acompañada de sangre y pus en caso de CU; en las formas severas, aparecen otros síntomas y complicaciones, como fiebre, taquicardia, náuseas, vómitos, adelgazamiento y deshidratación. Las EICI se manifiestan también por síntomas extraintestinales, en especial, dolor articular, lesiones en la piel y las mucosas (ulceraciones cutáneas, aftas, glositis –inflamación de la lengua–...) o trastornos hepáticos y oculares¹³.

¹² Pierre Desreumaux (Unité Inserm 995), Maladie inflammatoires chroniques de l'intestin. Inserm. 2016

¹³ Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Inserm. Fév. 2016 <https://www.inserm.fr/informationen-sante/dossiers-information/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici> et <http://marker.to/wbVgfq>

Desequilibrio de la microbiota

El análisis de la microbiota intestinal de pacientes con CU reveló una menor diversidad de especies microbianas¹⁴, en especial, una disminución del número de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Pero lo que se asocia, sobre todo, a las EICI es la escasa cantidad de *Faecalibacterium prausnitzii* y el exceso de Proteobacterias y Actinobacterias. Este desequilibrio da lugar a una disminución de la producción de ácidos grasos de cadena corta, sustancias beneficiosas de las que se alimentan las células del colon y que desempeñan un papel importante en la regulación del sistema inmunitario. Por lo tanto, se pensó en el trasplante de microbiota fecal (TMF), evidentemente, para tratar esta enfermedad.



Beneficios moderados en la colitis ulcerosa

De los cuatro ensayos clínicos publicados sobre la CU, tres llegaron a la conclusión de que este enfoque era interesante. Sin embargo, en su globalidad, los efectos beneficiosos son claramente más moderados que para el

tratamiento de la colitis por *C. difficile* y podrían depender del donante, de ahí la importancia de la selección. Varios resultados plantean nuevas preguntas: ¿solo algunos microorganismos son eficaces?, en este caso, ¿cuáles? ¿Hay que preparar al paciente administrándole un enema o una antibioterapia?

¿Qué vía de administración es preferible? ¿La restauración de la microbiota intestinal es duradera o hay que repetir los trasplantes? Preguntas a las que es imperativo responder antes de pensar seriamente en proponer la utilización del trasplante de heces como alternativa terapéutica para la colitis ulcerosa.



14 D'Haens GR, Jobin C. Fecal Microbial Transplantation For Diseases Beyond Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. *Gastroenterology*. 2019 June

Trastornos intestinales funcionales

Existen muchos nombres diferentes para designar estas enfermedades: síndrome del intestino irritable (SII), colitis espasmódica, colopatía o incluso trastornos intestinales funcionales (TIF). Sin embargo, no es una simple cuestión de semántica ya que en todos los casos supone un importante trastorno de la calidad de vida de las personas afectadas.

La microbiota de los pacientes que padecen un síndrome del intestino irritable, globalmente menos diversificada, contiene más enterobacterias y menos bifidobacterias y lactobacilos. Se observa una disminución de la producción de butirato y una elevación de la de ácido acético y ácido propiónico, tres sustancias asociadas a la distensión abdominal que caracteriza los

trastornos funcionales del intestino, síntoma al que se suman dolor abdominal, diarrea y estreñimiento. En Estados Unidos, el 20% de la población estaría afectada¹⁴.

Efectos controvertidos

Junto con la colitis ulcerosa, el síndrome del intestino irritable es la única afección gastrointestinal en la que el trasplante de microbiota fecal ha sido objeto de ensayos clínicos¹⁴. Uno de ellos muestra una disminución de las molestias intestinales, el dolor abdominal y las flatulencias en los pacientes trasplantados. Sin embargo, se observan diferencias según la naturaleza inicial de la microbiota intestinal: los pacientes que responden mejor al trasplante de microbiota fecal (TMF) son los que tienen naturalmente una microbiota con una mayor abundancia de estreptococos y que presentan un aumento más importante de la biodiversidad. Otros trabajos confirman el enriquecimiento de la microbiota después del trasplante de heces administrado en cápsulas, pero, en cambio,

muestran una mayor mejoría de los síntomas en los pacientes... ¡tratados con placebo! Aunque estos resultados no ponen en duda la eficacia del TMF en las personas que padecen trastornos intestinales funcionales, es indispensable realizar análisis detallados de la microbiota antes y después del trasplante, concluyen los investigadores.

¿Qué ocurre con el estreñimiento?

El estreñimiento, potencialmente asociado a una disbiosis intestinal, ha sido objeto de algunos estudios con el objetivo de evaluar la utilidad del TMF en este trastorno del tránsito¹³. En un estudio realizado en unos sesenta adultos con tránsito lento, que comparó el tratamiento convencional con 6 ciclos de TMF, este último método produjo una mejoría considerable de los síntomas y del tránsito y, de forma más general, de la calidad de vida. Estos resultados esperanzadores requieren confirmación; por el momento, también se están realizando estudios con cepas específicas, lactobacilos y bifidobacterias¹³.



¹⁵ Tom Holvoet, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome with Predominant Abdominal Bloating: Results from a Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. Gastroenterology. 2018

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática es una complicación grave que se observa en pacientes con una enfermedad del hígado (cirrosis) y que se caracteriza por trastornos neurológicos: problemas de razonamiento, cambios de personalidad o incluso confusión. Su tratamiento se basa, entre otros, en la toma de antibióticos, que alteran la microbiota intestinal a medida que se suceden los ciclos. Resultado: numerosas recidivas que, con el tiempo, dañan de manera irreversible el cerebro.

Se observó la existencia de una disbiosis intestinal —marcada por una disminución de las bacterias beneficiosas productoras de ácidos grasos de cadena corta y un aumento de las bacterias perjudiciales asociadas a trastornos de la cognición— en los pacientes que presentaban una encefalopatía hepática. Estas observaciones condujeron a los investigadores a considerar el trasplante de microbiota fecal como alternativa terapéutica a los antibióticos¹⁶.

Un donante único

El primer estudio realizado en esta indicación incluyó solo a una veintena de hombres cirróticos, a los que se administró o bien el tratamiento estándar, o bien un TMF combinado con un



pretratamiento antibiótico, cuya función es preparar el tubo digestivo del receptor. La microbiota fecal procedía de un único donante, seleccionado mediante un programa informático de inteligencia artificial por la abundancia en su flora microbiana de las bacterias que les faltaban a los enfermos.

Un enfoque prometedor

Ninguno de los pacientes trasplantados sufrió un nuevo episodio de en-

cefalopatía, mientras que 5 de los 10 controles presentaron una recidiva. Por otra parte, se observó un ligero aumento de la cantidad de lactobacilos y bifidobacterias en los primeros, mientras que no se observó ningún cambio en los segundos. Por último, solo el TMF produjo una mejoría de las funciones cognitivas, lo cual conduce a los investigadores a abogar por que continúen los estudios.

Trastornos metabólicos

Diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares... Los medicamentos han mostrado sus limitaciones en el tratamiento de estas enfermedades relacionadas con el sobrepeso y el sedentarismo.

En animales, la característica física de “obeso” o “delgado” puede transferir-

se por trasplante de microbiota fecal, con una relación de causa a efecto claramente establecida. En el ser humano, la situación es un poco más compleja, pero la presencia de disbiosis asociada a trastornos metabólicos en las personas obesas o hipertensas sugiere que el TMF podría ser una pista prometedora. Se han iniciado estudios para evaluar los efectos de la modificación de la microbiota intestinal en los pacientes que padecen un síndrome metabólico^{17,14}.



¹⁶ Bajaj JS, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology*. 2017

¹⁷ El síndrome metabólico, o síndrome X, designa el conjunto de trastornos fisiológicos y bioquímicos de origen lipídico, glucídico o vascular asociados a un exceso de peso (Federación Francesa de Cardiología) <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/zoom-sur-le-syndrome-metabolique>.



Beneficios heterogéneos

Se realizaron dos estudios clínicos sucesivos en pacientes obesos que presentaban un síndrome metabólico. El primero, efectuado en un pequeño grupo de individuos, demostró que el trasplante de heces extraídas de individuos delgados mejoraba el perfil metabólico de los receptores. El segundo, realizado en un mayor número de pacientes, dio resultados más heterogéneos. Solo algunos participantes mejoraron su perfil metabólico después del TMF, precisamente los

que tenían al principio una microbiota intestinal poco diversificada; por lo tanto, la respuesta al trasplante dependería de la microbiota inicial del paciente. En cambio, los beneficios no resistieron la prueba del tiempo..., al igual que la transformación de la microbiota intestinal, que volvió rápidamente a su composición inicial.

Relaciones complejas

Globalmente, estos resultados ponen de manifiesto la complejidad de las relaciones entre la microbiota intestinal

y las funciones metabólicas. Según algunos científicos¹⁸, la respuesta al trasplante, tanto desde el punto de vista metabólico como microbiano, se debería a las interacciones entre la microbiota del donante y la del receptor. Se han iniciado varios ensayos para evaluar la capacidad de esta técnica para reducir los trastornos metabólicos y diversos parámetros relacionados con la obesidad; sus resultados suscitan grandes expectativas y deberían abrir nuevas pistas estratégicas en el tratamiento del síndrome metabólico.



EL TRASPLANTE DE HECES, ¿UNA SOLUCIÓN CON FUTURO PARA LUCHAR CONTRA LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS?

❖ **La resistencia a los antibióticos debida a la colonización del intestino por microorganismos insensibles a los antibióticos, no deja de aumentar. ¿Podría ser la solución el trasplante de heces? Varios estudios acreditan esta hipótesis¹⁹.**

Al provocar una competición dentro de la microbiota intestinal, el trasplante de heces da lugar a la descolonización de diversas bacterias resistentes a diferentes familias de antibióticos (*Escherichia coli* resistente a las cefalosporinas, *Enterococcus* resistente a la vancomicina o también enterobacterias resistentes a las carbapenemas). En un ensayo clínico que comparó una antibioterapia seguida de un trasplante fecal en individuos no sometidos a ninguna intervención, esta estrategia resultó ser eficaz (41% de pacientes “descolonizados” frente a 29%, respectivamente)²⁰. En otros dos estudios prospectivos, el trasplante, aplicado solo y sin pretratamiento antibiótico, mostró más del doble de eficacia (hasta un 88%) para reducir las poblaciones de bacterias resistentes⁸.

Si los ensayos en curso, realizados en un mayor número de pacientes, confirmaran estos excelentes resultados, el trasplante de heces podría contribuir a la resolución de un problema sanitario importante.

18 Kootte RS, et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab.* 2017

19 Davido B, Batista R, Fessi H et al. Fecal microbiota transplantation to eradicate vancomycin-resistant enterococci

20 Huttner BD, et al. A five-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: A Randomized Clinical Trial. *Clin Microbiol Infect.* 2019



El profesor Harry Sokol, hepatogastroenterólogo del hospital Saint-Antoine (París, Francia), preside también el Grupo Francés de Trasplante Fecal (GFTF). Aunque comprende el entusiasmo que suscita este tratamiento todavía balbuciente, nos explica también los obstáculos que tendrá que salvar.

El trasplante de microbiota fecal: ¿un tratamiento milagroso?

El entusiasmo ante el trasplante de microbiota fecal (TMF) es muy real y parece necesario moderarlo un poco: algunos pacientes tienen expectativas poco razonables con respecto a lo que el TMF les puede aportar. Recibo cada semana decenas de mensajes de todo tipo. Sin embargo, el TMF no es un tratamiento mágico. Por el momento, solo está indicado para una única enfermedad: la infección recurrente por *C. difficile*. En todas las de-

más enfermedades, solo se trata de una pista terapéutica que no sustituye a los tratamientos actuales. Por otra parte, el futuro probablemente es de los tratamientos combinados que asocian el trasplante de heces (u otras terapias dirigidas a la microbiota) a tratamientos más convencionales centrados, sobre todo, en el sistema inmunitario.

¿Por qué responde tan bien la colitis por *C. difficile* al trasplante fecal?

Esta infección se debe casi exclusivamente a una alteración de la microbiota intestinal. En las otras enfermedades en las que se sospecha de la implicación de la microbiota, solo es uno de los factores causales y su importancia probablemente es muy variable de una enfermedad a otra. To-

“ SOLO ESTÁ INDICADO PARA UNA ÚNICA ENFERMEDAD: LA INFECCIÓN RECURRENTE POR *C. DIFFICILE* ”

memos el ejemplo de la colitis ulcerosa, en la que se dispone de los datos más fiables: los ensayos clínicos demuestran una remisión en el 20 a 30% de los casos a las 8-12 semanas; muy bien, pero está muy lejos de los resultados que se obtienen en caso de infección por *C. difficile* (cerca del 90%), lo cual demuestra claramente que están implicados otros factores (inmunitarios, genéticos, etc.).

¿Existen frenos para el desarrollo de la investigación clínica sobre el TMF?

La investigación sobre el TMF es aún muy inmadura puesto que se inició hace menos de 10 años; por lo tanto, habrá que tomarse el tiempo necesario para su evaluación. En Francia, la manipulación de las heces está sometida a importantes restricciones y la selección de los donantes es objeto de una estricta regulación. El resultado es que los ensayos clínicos son muy costosos y requieren una logística compleja. Por otra parte, los hospitales no asignan sistemáticamente un presupuesto al TMF, lo cual hace que la movilización de los profesionales sanitarios varíe según los establecimientos y priva a la investigación de

una estructura sanitaria específica en la que apoyarse. Ha llegado el momento de que las autoridades públicas comprendan los retos e inviertan en nuevos recursos para los hospitales que desarrollan esta investigación. En AP-HP (*Assistance Publique - Hôpitaux de Paris*), esperamos conseguir rápidamente una estructuración del TMF en la asistencia sanitaria.

El trasplante

DE MICROBIOTA FECAL

El trasplante de microbiota fecal (TMF), también llamado trasplante fecal o trasplante de heces, consiste en administrar los microorganismos contenidos en las heces de un donante sano para reequilibrar la microbiota intestinal de un paciente receptor.

Por el momento, la eficacia del TMF se ha demostrado en una sola enfermedad (la colitis recurrente por *Clostridium difficile*), aunque se están investigando otras pistas terapéuticas. Todas las enfermedades en las que se sospecha de la implicación de la microbiota intestinal suscitan el interés de los científicos: enfermedades digestivas, trastornos neurológicos como el autismo, obesidad, depresión, etc.

Aunque los medios de comunicación no han hablado del tema hasta recientemente, el TMF es una técnica muy antigua cuya historia se remontaría a la medicina china del siglo IV. ¿Cuál es la regulación aplicable al TMF? ¿Cuáles son sus potenciales y sus limitaciones? Este dossier temático describe el estado actual de la investigación.



SITIO WEB

biocodexmicrobiotainstitute.com

BIOCODEX 
Microbiota Institute