

Patricia Orduña Estrada, Luis José René Arredondo Hernández e Israel Martínez

Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal (TMF) es actualmente el procedimiento con mayor potencial terapéutico para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales relacionadas con un desbalance de la microbiota. Hoy día es especialmente exitoso cuando se usa como tratamiento de la infección recurrente por *Clostridium difficile*.

Hasta hace poco tiempo era escasa la información acerca de la comunidad de microorganismos que se establecen en nuestro cuerpo –denominada microbiota– y sobre todo de su relación con los procesos fisiológicos, como la obtención de nutrientes y la defensa contra microorganismos dañinos (patógenos), entre otros. En promedio, convivimos estrechamente con 30 000 millones-39 000 millones de microorganismos; esto es casi el mismo número de células que tenemos (aprox. 1:1) (Allison, 2016), lo que nos da apenas una lejana idea de la importancia que tiene la microbiota para el funcionamiento adecuado del cuerpo humano.

La presencia de esta gran cantidad de microorganismos en órganos y tejidos particulares de nuestro cuerpo llevó a los investigadores a plantearse diversas preguntas sobre ¿cómo nos afectan o benefician y cuáles son las posibles consecuencias de su desequilibrio? En estudios recientes se ha mostrado cómo las comunidades bacterianas que conforman la microbiota son capaces de actuar a manera de una barrera física que limita las oportunidades de entrar en contacto con patógenos; también cumplen funciones metabólicas, pues nos permiten aprovechar los nutrientes que no somos capaces de digerir; además actúan en la regulación de la respuesta inmune y podrían tener un papel clave en nuestra relación con el entorno. Entonces, dado que participan en tantos aspectos, es evidente que su desequilibrio puede estar asociado al desarrollo de distintas enfermedades.

Las alteraciones de la microbiota intestinal –la más abundante y diversa en nuestro cuerpo– pueden originar diarrea grave o estreñimiento crónico, malestares abdominales de intensidad variable, además de trastornos del sistema inmune





que van desde una propensión a las alergias hasta la disminución de nuestras defensas (inmunocompromiso); incluso pueden verse reflejadas en nuestra conducta y estado de ánimo. Desde hace ya algunos

La administración frecuente de antibióticos origina cambios en la composición de la microbiota intestinal.

años, las investigaciones sobre el desequilibrio de la microbiota (disbiosis) han documentado que la alimentación influye directamente en la composición de la microbiota intestinal; así, una dieta rica en grasas, azúcar y carne roja, con un bajo consumo de fibra (materia prima de las bacterias) –común en países occidentales, incluido México– se asocia con la presentación de diversas enfermedades infla-

matorias, como el síndrome de intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal. Adicionalmente, la administración frecuente de antibióticos lleva a cambios importantes en la composición de la microbiota intestinal: se modifican las proporciones de colonias bacterianas benignas que favorecen el desarrollo de enfermedades, como la infección causada por la bacteria *Clostridium difficile*.

Estos hallazgos han promovido la idea de poder reemplazar la microbiota cuando ésta presenta un desequilibrio. El trasplante, en su sentido más amplio, se entiende como un medio para restituir una función fisiológica; comúnmente se emplea para recuperar la función de algún órgano, como el hígado o el corazón. Siguiendo esta definición, cuando la microbiota ha sufrido algún cambio o daño, se puede reemplazar mediante el trasplante de microbiota fecal (TMF) para restaurar sus funciones.

¿Qué es el TMF?

Al escuchar “trasplante de heces” o “trasplante de microbiota fecal” hay asombro y desagrado; sin embargo, los pacientes que han sido sometidos a este tratamiento manifiestan una buena aceptación al mismo, debido principalmente a la mejoría que presentaron en los días posteriores al trasplante y en contraste con su experiencia al haber sido sometidos

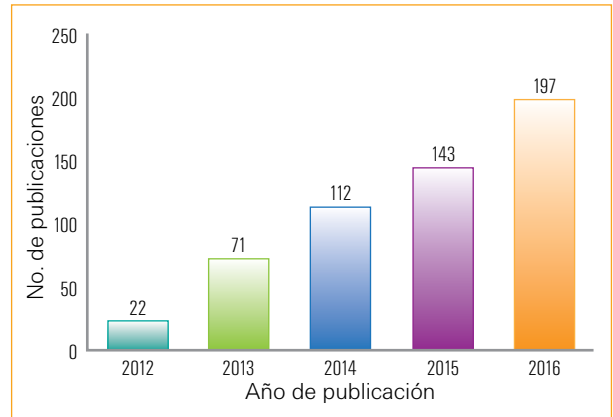


Figura 1. Incremento en los últimos años del número de publicaciones sobre el trasplante de microbiota fecal. Datos obtenidos del buscador PubMed (NCBI), con los filtros de búsqueda de año y el término “Fecal Microbiota Transplantation” en el título y resumen de la publicación. Fecha de búsqueda: 1 de marzo de 2017.

a otros múltiples tratamientos sin éxito. El TMF consiste en obtener de un donador sano un concentrado de materia fecal y, en condiciones muy controladas, introducirlo al tracto gastrointestinal de un individuo enfermo. Este concepto terapéutico ha ganado interés y popularidad en los últimos años gracias a que cada vez se reconoce más la importancia de la microbiota y su relación con la salud (véase la Figura 1). Uno de sus precedentes más actuales es el inicio del Proyecto del Microbioma Humano en 2008.¹

El TMF aún se considera un procedimiento “alternativo” para el tratamiento de enfermedades relacionadas con cambios en la composición de la microbiota intestinal. En este sentido, la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) lo designa como un procedimiento en fase de investigación. Por su parte, en México aún no existe una regulación al respecto; sin embargo, el TMF cada vez gana mayor terreno como tratamiento en la infección recurrente por la bacteria *C. difficile*, debido principalmente a la alta eficacia que ha mostrado en estudios estandarizados y en comparación con esquemas terapéuticos que consisten en la administración de

¹ Para mayor información, véase: <<http://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/glossary/proyecto-de-microbioma-humano/>>.

distintos antibióticos –que más que beneficiar, pueden agravar la condición original del paciente o no resolverla–. De hecho, la revista *American Journal of Gastroenterology* publicó en 2013 una guía para el diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones ocasionadas por *C. difficile*, donde se sugiere el TMF como tratamiento cuando el paciente presenta tres o más recaídas de la enfermedad (Surawicz y cols., 2013).

La infección causada por la bacteria *C. difficile* es una enfermedad crónica difícil de tratar con antibióticos, que puede presentarse de 3% a 29% de los pacientes hospitalizados tratados con antibióticos (Fernández y Aladrén, 2015). Un aspecto que llama la atención en el tratamiento de esta infección es que su aparición se asocia precisamente al uso de antibióticos y, por raro que suene, el tratamiento comprende el uso de antibióticos como la vancomicina y el metronidazol. Es común que los pacientes presenten recaídas y hasta 65% de quienes muestran una mejoría inicial desarrollan un patrón crónico de recurrencia de esta infección. En los casos en los que se ha utilizado el TMF como tratamiento, las tasas de resolución de la infección son, en promedio, superiores a 80% (Borody y cols., 2013). En estos casos, el TMF restablece el equilibrio de la microbiota intestinal de los sujetos, lo cual revierte los síntomas de la enfermedad.

En 2013 se originaron estudios que resaltaron lo efectivo que puede ser el TMF. En Canadá, este procedimiento se realizó en dos pacientes femeninas de edad avanzada que habían sido tratadas sin éxito con vancomicina o metronidazol para erradicar infecciones recurrentes de *C. difficile*. De dos a tres días después los síntomas de la enfermedad desaparecieron, y así se mantuvieron durante al menos seis meses de observación (Petrof y cols., 2013). Asimismo, un estudio clave para determinar la efectividad del TMF fue el de Els van Nood y cols. (2013): en 13 de los 16 pacientes sometidos al TMF desaparecieron los síntomas de la infección después de un primer trasplante, y en dos más después de un segundo trasplante. En este estudio controlado, el TMF mostró una efectividad en la reducción de síntomas de hasta 81%, en comparación con un 31% obser-

vado en los pacientes tratados con vancomicina. Lo anterior ilustra el impacto que este procedimiento puede llegar a tener en la salud pública.

■ ¿En qué consiste el TMF?

■ En este procedimiento se introduce un concentrado de materia fecal –obtenido con el consentimiento de un donador “sano”– al tracto gastrointestinal del paciente (véase la Figura 2). En principio, el concentrado puede provenir de cualquier persona que desee donar una muestra de heces y que no presente síntomas de enfermedades gastrointestinales, además de que no haya consumido antibióticos por lo menos tres meses antes de la donación. En promedio, se requieren 50 g de heces para llevar a cabo el TMF, lo que permite obtener una muestra suficiente para llevar a cabo el trasplante en al menos tres pacientes. Una vez obtenida la muestra, ésta se procesa y analiza en el laboratorio para garantizar la seguridad del concentrado obtenido. Como con cualquier donación –y además debido a su origen y a que su composición es compleja–, se debe garantizar que el producto biológico no funcione como vehículo para

El TMF restaura las funciones de la microbiota cuando ésta ha sufrido algún cambio o daño.



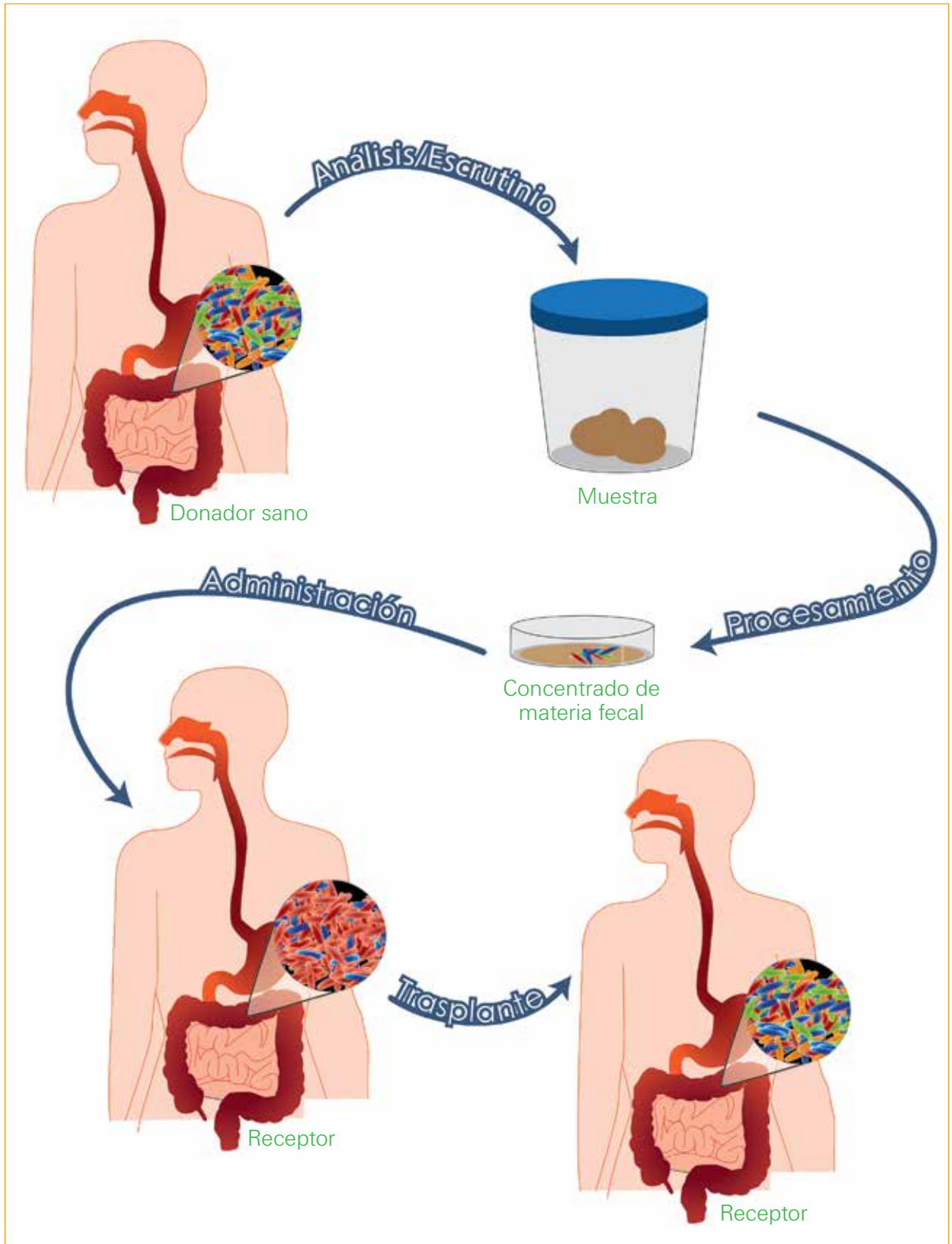


Figura 2. Procedimiento general para realizar el TMF. Se compone de tres fases: 1) selección del donador sano y análisis de la materia fecal, 2) procesamiento de la materia fecal para obtener un concentrado, y 3) administración del concentrado al paciente.

la transmisión de patógenos, por lo que se recomienda realizar el mismo escrutinio que se hace a los donadores de sangre.

El TMF se realiza de acuerdo con la condición del enfermo y, en cierta medida, con la institución donde se lleve a cabo el trasplante. La principal vía de administración, por la cual se introduce el concentrado de materia fecal en el paciente, es por sonda nasogástrica; también se utiliza el enema e incluso cápsulas. Esta última vía, por lo general, resuelve la mayoría de los problemas relacionados con la aceptación del procedimiento.

El éxito del TMF depende de la enfermedad y de las características del paciente. Por lo general, se observan mejorías durante las primeras 48 horas después del procedimiento. Cabe mencionar que en ocasiones se llegan a realizar varios trasplantes y no sólo uno, con la finalidad de favorecer que los microorganismos del intestino se adapten a los que se acaban de introducir, y así la comunidad microbiana no revierta su composición.

■ ¿En qué personas es útil este tratamiento?

■ En la era moderna se recomienda el TMF para el tratamiento de la infección recurrente o grave por *C. difficile*, con frecuencia asociada al uso de antibióticos. En teoría, la capacidad del organismo para controlar la infección se ha perdido o estaría disminuida, debido a que los antibióticos eliminan a las bacterias que ayudan a controlarla, ya sea compitiendo directamente con ella o mediante la síntesis de moléculas como las bacteriocinas –proteínas capaces de eliminar a *C. difficile*– (Rodríguez y cols., 2015). En la práctica, el TMF ha mostrado una efectividad mayor a 80% en pacientes que padecen la infección de manera recurrente.

Este procedimiento se ha usado también con éxito en individuos con enfermedades y problemas gastrointestinales crónicos, como el síndrome de intestino irritable, la enfermedad de Crohn o patologías donde existe un componente autoinmune; asimismo, recientemente se ha abierto la posibilidad de tratar enfermedades como el síndrome metabólico, la obesidad y diabetes.

■ Experiencias exitosas con el TMF

■ Este procedimiento ha ganado popularidad en los últimos tiempos, pero sigue siendo relativamente nuevo, por lo que su práctica aún es limitada. Principalmente se ha realizado en países con alta incidencia de infecciones por *C. difficile*, como Estados Unidos, donde diversas sociedades médicas han desarrollado guías de tratamiento. De hecho, en dicho país existe una organización (*OpenBiome*) dedicada a la distribución de concentrados de material fecal para realizar el TMF; a través de su sitio de internet un médico, por lo general, puede solicitar el producto, el cual será enviado al hospital tal y como si se tratara de un medicamento. A continuación, presentamos una historia relatada por uno de los pacientes de esta organización:

Después de muchos años de “vivir por el inodoro”, me diagnosticaron infección por *Clostridium difficile*. En ese momento yo estaba evacuando unas 20 veces al día, todos los días. Estaba confinado en mi casa. Utilizaba cerca de dos rollos de papel higiénico cada día. Salir era aterrador. Nunca sabía cuándo tendría que usar el baño; se convirtió en un miedo a ser atrapado en el tráfico o tener que esperar en la cola. Después de tener diarrea durante tantos años, la función intestinal normal cesa y no se puede esperar cuando se tiene que “ir”... Me realizaron un TMF y me siento muchísimo mejor. Tengo un mejor control sobre mis evacuaciones. No tengo más diarrea. Todavía estoy trabajando en volver de nueve años de una vida perdida. Tengo 51 años y tenía 42 años cuando me diagnosticaron con cáncer y cuando me empezó la diarrea. Tengo un montón de cosas por vivir todavía, por hacer; vivir una vida que yo había pensado casi terminada y que ahora empieza de nuevo.

Es un tratamiento altamente efectivo (mayor a 80%) contra la infección recurrente por *Clostridium difficile*.

En México, el TMF se ha realizado de manera aislada en algunos hospitales, tanto públicos como privados. Actualmente, el Laboratorio de Microbioma de



El TMF comienza a consolidarse como una buena alternativa para el tratamiento de enfermedades asociadas a un desbalance de la microbiota.

la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México cuenta con el Programa de restablecimiento de la microbiota-microbioma intestinal, en el cual se están reclutando los primeros donadores y, al día de hoy, se ha realizado un trasplante de manera exitosa. El objetivo de este programa es ir creciendo con el paso del tiempo con la finalidad de tener concentrados de materia fecal disponibles para cuando sean solicitados por médicos que requieran llevar a cabo un TMF con altos estándares de calidad y seguridad.

■ **La infección por *C. difficile* y el TMF como una ventana al futuro**

■ El TMF comienza a consolidarse como una buena alternativa para el tratamiento de enfermedades en las cuales el paciente presenta alteraciones de la microbiota. El TMF no es muy diferente a otro tipo de trasplantes y, sin embargo, es una puerta de entrada hacia un conocimiento más refinado sobre los múltiples puntos de interacción que tenemos con la comunidad de microorganismos que habita nuestro cuerpo.

Patricia Orduña Estrada

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
pattyoes@gmail.com

Luis José René Arredondo Hernández

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
ljrene@gmail.com

Israel Martínez

Alumno de la carrera de Médico Cirujano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
israelmtzjr.94@gmail.com

Lecturas recomendadas

Alarcón Fernández, O. y B. Sicilia Aladrén (2011), "Diarrea postantibiótica. Colitis por *Clostridium difficile*", en J. Ponce García (ed.), *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas*, 3.ª ed., Barcelona, Asociación Española de Gastroenterología/Elsevier, pp. 213-222. Disponible en: <http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/noticias/manual_de_gastro.pdf>. Consultado el 7 de marzo de 2018.

Allison, A. (2016), "Scientists bust myth that our bodies have more bacteria than human cells", *Nature*. Disponible en: <<https://www.nature.com/news/scientists-bust-myth-that-our-bodies-have-more-bacteria-than-human-cells-1.19136>>. Consultado el 5 de marzo de 2018.

Borody, T. J., S. Paramsothy y G. Agrawal (2013), "Fecal Microbiota Transplantation: Indications, Methods, Evidence, and Future Directions", *Current Gastroenterology Reports*, 15(8):337.

Icaza-Chávez, M. E. (2013), "Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad", *Rev Gastroenterol Mex*, 78(4):240-248.

Petrof, E. O., G. B. Gloor, S. J. Vanner *et al.* (2013), "Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut", *Microbiome*, 1:3-10.

Rodríguez, C., B. Taminiau, J. Van Broeck *et al.* (2015), "*Clostridium difficile* infection and intestinal microbiota interactions", *Microbial Pathogenesis*, 89: 201-209.

Surawicz, C. M., J. B. Lawrence, D. G. Binion *et al.* (2013), "Guidelines for diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections", *American Journal of Gastroenterology*, 108:478-498.

Van Nood, E., A. Vrieze, M. Nieuwdorp *et al.* (2013), "Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*", *New England Journal of Medicine*, 368(5):407-415.

Vyas, D., A. Aekka y A. Vyas (2015), "Fecal transplant policy and legislation", *World J Gastroenterology*, 21(1):6-11.