

Colitis y trasplante de microflora intestinal. ¿Cuándo plantearlo?

Ismael Correa L.¹

Colitis and fecal microbiota transplantation. Who benefits?

The gastrointestinal microbiota acts as a metabolic organ that provides enzymatic pathways, contributes to the development and maintenance of local and systemic lymphoid organs, regulates the homeostasis of the intestinal epithelial barrier, modulates the systemic inflammatory and metabolic processes and activates the immune system, providing protection against bacterial and viral agents. *Clostridium difficile* diarrhea is the leading cause of nosocomial diarrhea with high morbidity and mortality rates. This occurs, among other causes, due to dysbiosis. Fecal microflora transplantation is an option, particularly in recurrent episodes. There are case reports on fecal microflora transplantation used for the treatment of inflammatory bowel disease, with promising results.

Key words: Gastrointestinal flora, dysbiosis, fecal microbiota transplantation, *Clostridium difficile*, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis.

¹Unidad de Gastroenterología, Escuela de Medicina Universidad de los Andes y Unidad de Gastroenterología Clínica Indisa, Santiago Chile.

Recibido: 15 de abril de 2013

Aceptado: 29 de mayo de 2013

Correspondencia a:

Dr. Ismael Correa Lira
Avenida Monseñor Álvaro del Potillo 12.455, Las Condes, Santiago.
Tel: (+56 2) 26181307
E-mail: icorrea@uandes.cl

Introducción

El tracto gastrointestinal es un complejo sistema en el que conviven por un lado la mucosa intestinal, con una superficie aproximada de 300-400 m² en el adulto; y la flora del tubo digestivo, que fluctúa entre 10³ y 10¹² microorganismos por gramo de contenido intestinal, según el segmento analizado, la que excede en 10 veces la totalidad de las células somáticas y germinales de nuestro organismo.

Nuestro aparato gastrointestinal es un extraordinario, complejo y dinámico modelo de simbiosis o mutualismo con la flora. Ésta está compuesta por al menos 13.335 filotipos (subespecies) cuando se utilizan las técnicas de ARN ribosomal 16S, siendo *Bacteroides* y *Firmicutes* las divisiones bacterianas dominantes. Además existe evidencia de una importante contribución de los hongos¹.

La microbiota funciona como un órgano metabólico que provee de rutas enzimáticas no presentes en nuestro organismo, contribuye al desarrollo y mantenimiento de órganos linfoides locales y sistémicos y a la homeostasis de la barrera epitelial intestinal^{2,3}.

En los últimos años se ha ido acumulando evidencia del rol modulador de la flora gastrointestinal en procesos inflamatorios sistémicos, metabólicos y activación del sistema inmune sistémico humoral y celular, brindando protección frente agresiones bacterianas y virales^{4,5}.

Trasplante de microflora fecal

Concepto

Se acepta como concepto de trasplante de microflora fecal (TMF) a aquel procedimiento mediante el cual se infunde una suspensión de heces de un individuo sano en un paciente con una patología.

Este procedimiento fue inicialmente realizado por veterinarios, data del siglo XVII y se utilizaba para tratar afecciones de la rumiación. El primer reporte en humanos es de Eiseman y cols, en 1958 quienes trataron satisfactoriamente un grupo de pacientes con colitis pseudomembranosa grave^{6,7}.

¿A quién y cuándo plantear el TMF?

Clostridium difficile (CD) es la principal causa de diarrea intrahospitalaria; esta conlleva una morbilidad y mortalidad aumentada, especialmente con la aparición de cepas hipervirulentas (NAP1/BI/027)⁸.

La infección por CD tiene una alta tasa de recurrencia (hasta 30%) y ésta se dobla después del segundo episodio.

El arsenal terapéutico es limitado, especialmente en los episodios recurrentes pese a la existencia de varios fármacos disponibles: metronidazol, vancomicina, fidaxomicina y rifaximina.

Un grupo de expertos (*Fecal Transplantation Workgroup*) ha propuesto como indicaciones para el tratamiento de la enfermedad por CD las siguientes:

Artículos de Revisión

a) tres episodios leves a moderados con falla a un tratamiento de retirada de 6-8 sem con vancomicina u otro antibiótico alternativo o dos episodios graves que requieran hospitalización o estén asociados a morbilidad significativa; b) episodio moderado que no responde a una semana con terapia estándar (vancomicina); c) episodio grave (o fulminante) sin respuesta a terapia estándar en 48 h⁹.

En 2011 una revisión sistemática de 325 casos de CD recurrente reportó una curación de 91%; la mayoría de los TMF se realizaron mediante colonoscopia (75%)¹⁰.

En 2013 se publica el primer trabajo randomizado y controlado en el cual se comparaban tres terapias para el tratamiento del CD recurrente: vancomicina oral por 4-5 días seguida de un lavado intestinal y posterior TMF por vía duodenal, un régimen estándar de vancomicina oral por 14 días y un régimen estándar de vancomicina oral con un lavado intestinal. Se randomizaron 43 pacientes; 17 pacientes a TMF, 13 al régimen estándar de vancomicina y 13 pacientes al régimen estándar de vancomicina con lavado intestinal. El objetivo primario era la curación sin recurrencia a la semana 10 después de iniciada la terapia. El 81% de los pacientes sometidos a TMF estaban curados después de la primera infusión, comparado con 31% de los pacientes que recibieron vancomicina estándar y 23% de los pacientes que recibieron vancomicina asociado a lavado intestinal. Sólo se reportaron efectos menores inmediatos (diarrea y dolor abdominal cólico), no se reportaron casos fatales ni infecciones sistémicas¹¹.

Existen criterios y exámenes que han sido propuestos por el grupo de expertos en TMF para la selección del donante. Criterios absolutos de exclusión del donante: portador de virus inmunodeficiencia humana (VIH), virus hepatitis B (VHB) o virus hepatitis C (VHC), exposición en los últimos 12 meses a VIH o VHB, conductas sexuales de riesgo, uso de drogas ilícitas, haberse realizado tatuaje en los últimos 6 meses o haberse hecho un *piercing*, haber estado en la cárcel, haber tenido enfermedades de notificación obligatoria, contacto con enfermos con Creutzfeldt-Jacob, viaje al extranjero en los últimos 6 meses a zonas con enfermedad diarreica endémica, portador de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), antecedentes de síndrome de colon irritable, constipación crónica, diarrea crónica, poliposis o neoplasia gastrointestinal, haber consumido antibiótico en los 3 meses previos, estar en tratamiento con inmunosupresores y uso de medicamentos antineoplásicos. Criterios de exclusión relativos del donante: *bypass* gástrico, síndrome metabólico, enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, enfermedades del tejido conectivo), atopía como asma y síndromes de dolor crónico. Al donante se le deben realizar exámenes generales, serología VIH, IgM virus Hepatitis A, Ag de superficie virus

hepatitis B, Anticuerpos anti-virus hepatitis C, RPR o VDRL, coprocultivo, parasitológico seriado deposiciones y estudio *Clostridium difficile* (toxina o PCR) y antígeno en deposiciones para *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium*.

¿Existen otras colitis que pueden beneficiarse del TMF?

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria crónica que se produce en un individuo genéticamente susceptible en presencia de la flora intestinal. Estudios han mostrado que los pacientes portadores de esta patología tienen una flora que posee una composición y diversidad diferente a la de la población general. Esta disbiosis se manifiesta por un aumento en las actinobacterias y proteobacterias y una disminución de los bacteroides^{12,13}.

Existen reportes de casos tanto adultos como pediátricos en que se ha conseguido remisión clínica sostenida e incluso curación de la mucosa^{14,15}. Estos resultados en general se obtienen después del uso de enemas por períodos prolongados.

En conclusión, el trasplante de microflora fecal constituye una opción terapéutica para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* recurrente. Éste debería plantearse también en aquellos pacientes con infección moderada que no responden a terapia estándar, y precozmente, en los episodios graves sin respuesta a terapia estándar. En la actualidad en forma creciente existe interés en utilizar este procedimiento para el tratamiento de colitis ulcerosa idiopática con resultados promisorios tanto a corto y largo plazo.

Resumen

La microbiota gastrointestinal funciona como un órgano metabólico que provee de rutas enzimáticas no presentes en nuestro organismo; contribuye al desarrollo y mantenimiento de órganos linfoides locales y sistémicos, a la homeostasis de la barrera epitelial intestinal; modula los procesos inflamatorios sistémicos y metabólicos y activa el sistema inmunológico sistémico, brindando protección frente a agresiones bacterianas y virales. La diarrea por *Clostridium difficile* es la principal causa de diarrea intrahospitalaria con una alta morbilidad y mortalidad. Esta se produce entre otras causas por una disbiosis. El trasplante de microflora fecal ha demostrado ser una opción terapéutica eficaz, especialmente en los episodios recurrentes. Existen reportes de casos con resultados promisorios en que se utiliza el trasplante de microflora fecal para el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal crónica.

Palabras clave: Flora gastrointestinal, disbiosis, trasplante microflora fecal, *Clostridium difficile*, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa.

Referencias

- 1.- Iliiev ID, Funari VA, Taylor KD, Nguyen Q, Reyes CN, Strom SP, et al. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis. *Science* 2012; 336: 1314-7.
- 2.- Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012; 489: 231-41.
- 3.- Ivanov II, Honda K. Intestinal commensal microbes as immune modulators. *Cell Host Microbe* 2012; 12: 496-508.
- 4.- Abt MC, Osborne LC, Monticelli LA, Doering TA, Alenghat T, Sonnenberg GF, et al. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity* 2012; 37: 158-70.
- 5.- Ganal SC, Sanos SL, Kalfass C, Oberle K, Johnner C, Kirschning C, et al. Priming of natural killer cells by nonmucosal mononuclear phagocytes requires instructive signals from commensal microbiota. *Immunity* 2012; 37: 171-86.
- 6.- Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 88-96.
- 7.- Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 781-803.
- 8.- Ananthakrishnan AN. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 17-26.
- 9.- Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Fecal Microbiota Transplantation Workgroup. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1044-9.
- 10.- Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 994-1002.
- 11.- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-15.
- 12.- Damman CJ, Miller SI, Surawicz CM, Zisman TL. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a therapeutic role for fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1452-9.
- 13.- Manichanh C, Borrueil N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 599-608.
- 14.- Borody TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 42-7.
- 15.- Kunde S, Pham A, Bonczyk S, Teri C, Duba M, Conrad H Jr, et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013 Mar 29. [Publicación electrónica en avance].