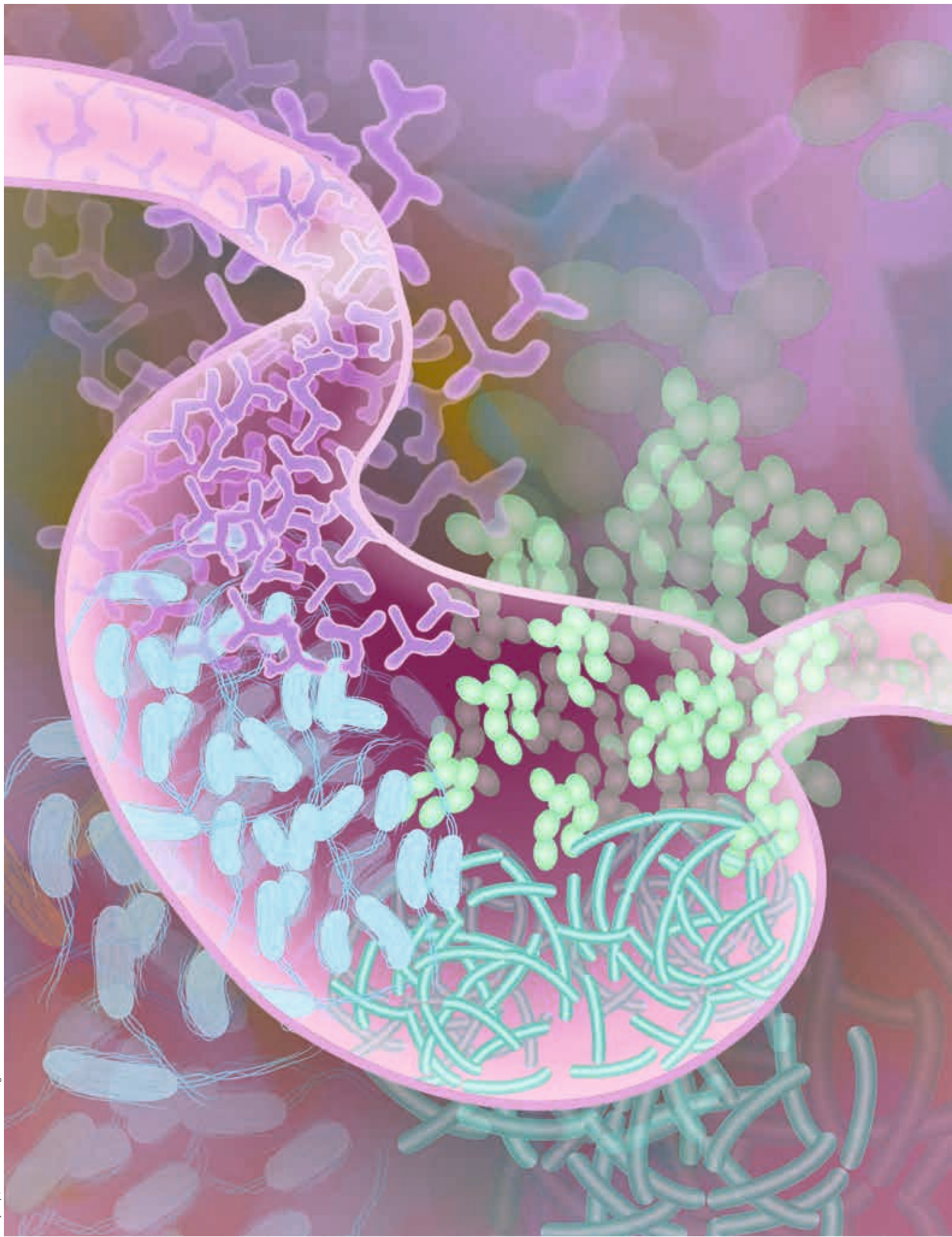




EL ÓRGANO DESCONOCIDO

ANTECEDENTES, ACTUALIDAD Y REGULACIÓN DEL TRASPLANTE FECAL

Claudio Hidalgo Cantabrana

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos que se encuentran en el tracto gastrointestinal humano y animal, formando una compleja comunidad bacteriana donde coexisten cientos de especies distintas. La microbiota intestinal representa un papel crucial en el estado de salud humano, ya que tiene su propia función fisiológica dentro del tracto gastrointestinal: contribuir a digerir carbohidratos complejos y fibras de la dieta, sintetizar vitaminas y regular la respuesta inmune a través de la interacción de la microbiota intestinal con las células del epitelio intestinal. Actualmente la microbiota intestinal empieza a ser considerada como un órgano más.

Durante los últimos diez años, la investigación desarrollada en el área de la microbiota intestinal ha estado enfocada a conocer los microorganismos que la componen y sus proporciones relativas. Los avances obtenidos son fruto de trabajos en colaboración entre microbiólogos, gastroenterólogos y otros profesionales sanitarios. Aunque a estos últimos les ha costado creer que la microbiota intestinal podía ejercer un papel esencial en la salud, las evidencias existentes han hecho que cada vez los análisis de microbiota tengan un papel más importante en la práctica clínica. El avance de la tecnología de secuenciación masiva de ADN ha permitido obtener información sobre las especies bacterianas presentes en la microbiota intestinal, mediante el ADN bacteriano a partir de muestras de heces, pues se considera que las poblaciones microbianas presentes en las heces son un reflejo de los microorganismos intestinales. De esta manera se ha podido –o más bien, se está intentando– establecer una relación entre patrones de microorganismos de la microbiota intestinal y el estado de salud de una persona. Se pueden establecer perfiles de microbiota intestinal asociados a un estado de salud sano (con variaciones en función de la edad, dieta, género, etc.) y perfiles con claras alteraciones de la microbiota

intestinal (disbiosis) asociados a ciertas enfermedades. Estas enfermedades no se limitan a las afecciones del tracto gastrointestinal sino que son tan variadas como diabetes, obesidad, enfermedades autoinmunes (Hevia et al., 2014; Zhang et al., 2015), enfermedades del sistema nervioso (Erny y Prinz, 2017), algunos tipos de cáncer (Roy y Trinchieri, 2017) e incluso enfermedades mentales (Tremlett, Bauer, Appel-Cresswell, Finlay y Waubant, 2017). A pesar de que existe una clara evidencia entre la alteración de la microbiota intestinal y ciertas enfermedades, lo que en muchos casos se desconoce es si esta alteración de la microbiota intestinal es causa o consecuencia de la enfermedad. Por otra parte, los tratamientos médicos severos como la antibioterapia o los tratamientos oncológicos devastan la microbiota intestinal sana y producen graves alteraciones difíciles

de solventar y que pueden dar lugar a la aparición de infecciones y nuevas enfermedades.

Surge entonces la necesidad de llevar a cabo terapias que permitan restablecer el equilibrio microbiano intestinal para que se asemeje al de un adulto sano.

Para la mejora del «equilibrio intestinal» se han empleado tradicionalmente alimentos fermentados (por microorganismos, generalmente bacterias del ácido láctico) que pueden ser beneficiosos para nuestra salud más allá de sus propiedades nutricionales, conocidos como alimentos funcionales. Otra opción es el uso de probióticos, «microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidades suficientes, confieren un beneficio para el consumidor» (Organización Mundial de las Naciones Unidas para la Alimentación y Organización Mundial de la Salud, 2002), administrados en forma de cápsulas u otros preparados. Sin embargo, cuando el daño de la microbiota intestinal es severo, estos productos son insuficientes, ya que contienen una o unas pocas especies bacterianas, mientras que nuestra microbiota intestinal se compone de miles de especies bacterianas distintas.

«LA MICROBIOTA INTESTINAL REPRESENTA UN PAPEL CRUCIAL EN EL ESTADO DE SALUD HUMANO»

La microbiota intestinal tiene su propia función fisiológica dentro del tracto gastrointestinal: contribuir a digerir carbohidratos complejos y fibras de la dieta, sintetizar vitaminas y regular la respuesta inmune del cuerpo.

Por lo tanto, lo que se debe administrar tiene que ser un producto que contenga todo el contenido bacteriano de una microbiota intestinal sana, similar en cantidad y proporciones relativas de las especies bacterianas. Surge así el concepto de *trasplante de microbiota intestinal* o *trasplante de microbiota fecal* (TMF).

■ TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL: HISTORIA

El trasplante de microbiota fecal suena cuanto menos sorprendente; sin embargo, es efectivo en determinadas enfermedades. Se basa en el empleo de heces de un donante sano que deben ser homogenizadas en una solución salina y administradas al enfermo para repoblar su microbiota intestinal alterada con la microbiota intestinal de una persona sana. Es una cuestión de ecología microbiana. Si introducimos miles de millones de bacterias de una persona sana en un enfermo, conseguiremos colonizar y repoblar su intestino con bacterias huéspedes, además de desplazar a los patógenos que habían colonizado el intestino del enfermo. Es un proceso sencillo pero que no es efectivo para todo tipo de enfermedades y que por supuesto requiere de cierta regulación y controles sanitarios (entre ellos, comprobar que el donante es sano de verdad), por lo que nunca debe practicarse fuera del entorno sanitario.

El uso del trasplante de microbiota fecal para paliar determinadas enfermedades ha cobrado interés en los últimos años; sin embargo, no es nuevo. En el siglo IV, en China, el médico Ge Hong describía el uso de heces de donantes sanos para elaborar una «sopa amarilla» que se debía administrar oralmente, para combatir la diarrea severa. En el siglo XVI, Li Shizhen describía en un libro de medicina tradicional el uso de materia fecal (natural o fermentada) o heces secas para tratar dolencias abdominales. En el siglo XVII y en el ámbito veterinario también se contemplaba la posibilidad de usar heces de animales sanos como terapia para tratar animales enfermos, terapia denominada «transfaunación» por el médico italiano Fabrizio d'Acquapendente. En aquella época, ni la microbiología ni el concepto de bacteria existían como tal y se consideraba a esos pequeños seres como animáculos. Posteriormente, durante la Segunda Guerra Mundial, el ejército alemán empleó esta práctica para tratar la disentería (Thomas, 2017). A pesar de estas reseñas históricas, no es hasta 1958 cuando el trasplante de microbiota fecal cobra

mayor importancia, después de que Ben Eiseman y sus colaboradores demostraran la eficacia de este tratamiento, aplicado vía enema, para paliar la enterocolitis pseudomembranosa (Eiseman, Silen, Bascom y Kauvar, 1958).

En la actualidad, y en especial durante los últimos cinco años, el empleo de trasplante de microbiota fecal se ha popularizado como el método más efectivo para la eliminación del patógeno intestinal *Clostridium difficile*, cuando los antibióticos no son efectivos. Este patógeno es característico por su resistencia a antibióticos y por generar infecciones recurrentes en los pacientes que disminuyen su calidad de vida drásticamente, e incluso provocan la muerte en un 30% de los casos. Cuando los tratamientos con antibióticos no funcionan, se recurre al trasplante de microbiota fecal, empleando la microbiota intestinal sana de una persona que se administra vía oral o mediante colonoscopia al paciente, consiguiendo erradicar el patógeno hasta en



**«EN MUCHOS CASOS SE DESCONOCE
SI LA ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA
INTESTINAL ES CAUSA O CONSECUENCIA
DE UNA ENFERMEDAD»**



a cabo la recogida, manipulación de la muestra y su almacenamiento minimizando el impacto en la viabilidad de los microorganismos que luego van a repoblar la microbiota intestinal del enfermo.

■ REGULACIÓN

Actualmente no existe una legislación clara para este tipo de «productos terapéuticos», ya que no están bajo el reglamento de trasplantes de células o tejidos humanos, ni tampoco bajo la regulación de productos farmacológicos.

A principios de 2013 la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA, por las siglas en inglés de Food and Drug Administration) anunciaba la regulación del trasplante de microbiota fecal como un producto biológico que debería seguir todos los pasos de aprobación como cualquier otro nuevo fármaco. Las reclamaciones presentadas por parte de clínicos, pacientes y bancos de heces hicieron a la FDA retroceder y permitir el trasplante de microbiota fecal para tratar las infecciones por

C. difficile sin tener que ser sometido a todo el proceso de aprobación de un nuevo fármaco. La regulación como un fármaco supondría meses, incluso años, de espera hasta que pudiese ser aplicado, dado el complejo

proceso de evaluación y aprobación para cada nuevo medicamento que intenta llegar al mercado. Además, no parece factible poder aplicar la regulación como fármaco en un producto que 1) no tiene un ingrediente activo claramente descrito (como una molécula química en un fármaco); 2) es distinto en cada «lote o unidad», y 3) no

puede ser probado en animales (en un ratón se puede realizar trasplante de microbiota fecal de otro ratón, pero no de un humano).

En 2016 la FDA publicó una nueva vía regulatoria basada en obligar a los bancos de heces a iniciar el proceso de evaluación de trasplante de microbiota fecal como nuevo fármaco para poder almacenar y distribuir las heces, con el fin de que se haga de una manera regulada. Sin embargo, las clínicas y hospitales que lleven a cabo el trasplante fecal no tienen que someterse a dicho proceso regulador, siempre y cuando realicen ellos mismos la obtención de la muestra y el análisis de ausencia de patógenos, lo que evitaría entorpecer el uso de la terapia en los pacientes (Hoffmann et al., 2017). Esta nueva medida tampoco ha gustado, ya que obliga a los hospitales a tener que hacer el proceso completo

Para la mejora del «equilibrio intestinal» se han empleado tradicionalmente alimentos fermentados, como yogures o platos vegetales como el chucrut o el kimchi, que pueden ser beneficiosos para nuestra salud más allá de sus propiedades nutricionales.

un 95 % de los casos (Brandt et al., 2012). Actualmente se están llevando a cabo estudios para ver si el trasplante de microbiota fecal puede ser efectivo en otras enfermedades como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, ambas pertenecientes al grupo de enfermedad inflamatoria intestinal, y también se está estudiando en los casos de síndrome de colon irritable, aunque todavía no hay datos que muestren su eficacia en estas enfermedades.

Como consecuencia de esta tendencia, desde 2012 se han creado nueve bancos de heces distribuidos entre EEUU, Europa y Asia, con el objetivo de obtener heces de personas sanas y almacenarlas para distribuir las posteriormente a los hospitales o clínicas donde se realice el trasplante fecal (Terveer et al., 2017). Uno de los aspectos comunes entre los distintos bancos de heces es que ninguno de ellos lleva a cabo el trasplante fecal, sino que solo se encargan del procedimiento de obtención, análisis y almacenamiento de la muestra. La manera de proceder de cada banco de heces es distinta y deja claro la necesidad de establecer un consenso sobre los mejores procedimientos para llevar

«ACTUALMENTE, LA MICROBIOTA INTESTINAL EMPIEZA A SER CONSIDERADA COMO UN ÓRGANO MÁS»

y eso ralentiza los tiempos, sin contar con que hospitales de zonas rurales o poco pobladas no disponen de todos los medios necesarios, además de encarecer el servicio y derivar los costes en el paciente (recordemos que la sanidad americana es privada en su mayoría). Parece más lógico poder abastecerse del producto ya analizado y listo para usarlo desde un banco de heces, lo cual fomentaría también la estandarización del proceso, aunque la actual regulación americana no lo prevea. Lo cierto es que esta regulación ha dificultado el proceso notablemente en EE UU y ha derivado en que algunos pacientes recurran a otros países para poder realizar el trasplante fecal o, lo que es peor, lo hagan de manera autónoma en su casa empleando como donante las heces de un familiar o amigo, supuestamente sano, pero que, sin haber sido sometidas a unos mínimos análisis de control para confirmar la ausencia de patógenos, pueden suponer un grave riesgo para la salud del enfermo, ya comprometida de por sí. Otros países, como Irlanda o Australia, no disponen de una regulación a nivel nacional, mientras que en Francia, Alemania o Canadá se permite su práctica, siempre que la muestra se obtenga de un donante conocido.

En el caso de España, no existe una regulación para el trasplante fecal y actualmente solo se emplea como tratamiento compasivo en las infecciones por *C. difficile*, cuando las terapias con antibióticos no funcionan. Las heces no se consideran un tejido y por ello quedan fuera de las competencias de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Además, el trasplante de heces con aplicación terapéutica no se considera un medicamento, por lo que queda fuera de la regulación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). La decisión de aplicar o no este método radica en una decisión conjunta del paciente junto con su médico, que además debe ser aprobada por el comité de bioética del hospital correspondiente. En España, la doctora Rosa del Campo, del Hospital Universitario Ramón y Cajal, es una de las personas más activas en la aplicación de trasplante fecal para combatir las infecciones por *C. difficile*, además de haber participado en la elaboración de protocolos para análisis de microbiota y aplicación de trasplante fecal, que se pueden encontrar en el repositorio de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) (Monografía. Procedimientos en microbiología clínica, 2016). Por otra parte, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) también ha elaborado un informe completo sobre el trasplante fecal donde se recogen to-



El uso del trasplante de microbiota fecal para paliar determinadas enfermedades ha cobrado interés en los últimos años: sin embargo, no es nuevo. En el siglo IV, en China, el médico Ge Hong describía el uso de heces de donantes sanos para elaborar una «sopa amarilla» que se debía administrar oralmente para combatir la diarrea severa.

**«EL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL
SUENA CUANTO MENOS SORPRENDENTE;
SIN EMBARGO, ES EFECTIVO EN
DETERMINADAS ENFERMEDADES»**



En España todavía no existe una regulación para el trasplante fecal y actualmente solo se emplea como tratamiento compasivo en las infecciones por *Clostridium difficile*, cuando las terapias con antibióticos no funcionan. En la imagen, representación en 3D de *C. difficile*.

dos los puntos clave que hay que considerar para aplicarlo (Gutiérrez-Armesto, Baños-Álvarez e Isabel-Gómez, 2016).

A pesar de que el tema regulatorio no está nada claro, sí hay acuerdo en que el empleo de trasplante fecal está autorizado solamente para combatir las infecciones por *C. difficile*, y esa es la única indicación aprobada para los productos de los bancos de heces, aunque se están realizando ensayos clínicos para probar su eficacia en síndrome de colon irritable y enfermedad inflamatoria intestinal, como hemos mencionado anteriormente.

En mi opinión, el trasplante fecal es un tratamiento que puede contribuir a erradicar las infecciones por *C. difficile*, por lo que debe establecerse el marco legal apropiado para que pueda llevarse a cabo en todos los hospitales de manera habitual y regulada, y no dependiente de la discrecionalidad de la dirección de cada hospital o de los comités de ética de estos. La exis-

tencia de un marco regulatorio permitiría ensayar su efectividad en otras enfermedades y ampliar el campo de aplicación del trasplante de microbiota fecal. Parece lógico que existan bancos de heces para proveer a hospitales y clínicas de la muestra lista para su uso, una vez analizada y garantizada su seguridad, igual que ocurre con los bancos de leche materna o similares. Sin embargo, deben establecerse protocolos normalizados para su recogida, manipulación y almacenamiento con el fin de no comprometer la viabilidad de los microorganismos presentes, algo que todavía está por desarrollar. ➡

REFERENCIAS

- Brandt, L. J., Aroniadis, O. C., Mellow, M., Kanatzar, A., Kelly, C., Park, T., ... Surawicz, C. (2012). Long term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *American Journal of Gastroenterology*, 107(7), 1079–1087. doi: 10.1038/ajg.2012.60
- Eiseman, B., Silen, W., Bascom, G. S., & Kauvar, A. J. (1958). Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*, 44, 854–859.
- Erny, D., & Prinz, M. (2017). Microbiology: Gut microbes augment neurodegeneration. *Nature*, 544, 304–305. doi: 10.1038/nature21910
- Gutiérrez-Armesto, A., Baños-Álvarez, E., & Isabel-Gómez, R. (2016). *Trasplante de microbiota fecal en infección recurrente por Clostridium difficile*. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitarias de Andalucía.
- Hevia, A., Milani, C., López, P., Cuervo, A., Arbolea, S., Duranti, S., ... Magolles, A. (2014). Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *mBio*, 5(5), e01548–14. doi: 10.1128/mBio.01548-14
- Hoffmann, D., Palumbo, F., Ravel, J., Roghmann, M. C., Rowthorn, V., & Von Rosenvinge, E. (2017). Improving regulation of microbiota transplants. *Science*, 358(6369), 1390–1391. doi: 10.1126/science.aag0034
- Monografía. Procedimientos en microbiología clínica. (2016). *Microbiota*, 59, 5–43.
- Organización Mundial de las Naciones Unidas para la Alimentación, & Organización Mundial de la Salud. (2002, 30 de abril-1 de mayo). *Guidelines for the evaluation of probiotics in food*. Consultado en http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
- Roy, S., & Trinchieri, G. (2017). Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 17, 271–285. doi: 10.1038/nrc.2017.13
- Terveer, E. M., Van Beurden, Y. H., Goorhuis, A., Seegers, J. F. M. L., Bauer, M. P., Van Nood, E., ... Kuijper, E. J. (2017). How to establish and run a stool bank. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(12), 924–930. doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.015
- Thomas, L. (2017, 10 de abril). History of fecal transplant. *News Medical*. Consultado en www.news-medical.net/health/History-of-Fecal-Transplant.aspx
- Tremlett, H., Bauer, K. C., Appel-Cresswell, S., Finlay, B. B., & Waubant, E. (2017). The gut microbiome in human neurological disease: A review. *Annals of Neurology*, 81, 369–382. doi: 10.1002/ana.24901
- Zhang, X., Zhang, D., Jia, H., Feng, Q., Wang, D., Liang, D., ... Wang, J. (2015). The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nature Medicine*, 21(8), 895–905. doi: 10.1038/nm.3914

Claudio Hidalgo Cantabrana. Doctor en Biología por la Universidad de Oviedo. Realizó su doctorado en el Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC). Socio fundador y miembro del comité científico de Microviable Therapeutics. Actualmente es investigador postdoctoral en el Departamento de Ciencias de la Alimentación, Bioprosesamiento y Nutrición de la Universidad Estatal de Carolina del Norte (NCSU), Estados Unidos.