

Efectividad de los trasplantes de microbiota fecal. Revisión bibliográfica

Effectiveness of fecal microbiota transplantations. Bibliographic review

Autores: Javier Varas de la Fuente (1), Rosa Isabel Sánchez Alonso (2).

Categoría profesional y lugar de trabajo: (1) Graduado en enfermería. Residente de Enfermería familiar y comunitaria en el Centro de Salud Ávila Sur-Oeste; (2) Graduada en enfermería. Doctora por la Universidad Miguel Hernández de Elche. Profesora en la Escuela de Enfermería de Ávila, centro adscrito a la Universidad de Salamanca. Centro de Salud de Piedrahíta, área de Salud de Ávila (Ávila, España).

Dirección de contacto: varfueja@gmail.com

Fecha recepción: 09/09/2020

Aceptado para su publicación: 20/10/2020

Fecha de la versión definitiva: 30/11/2020

Resumen

Introducción: El trasplante de microbiota fecal se ha comenzado a utilizar como tratamiento de patologías intestinales como la infección por *Clostridium Difficile*. Dado su éxito en esta patología, se hace necesario investigar si también es efectivo en otras patologías intestinales y su grado de seguridad. **Objetivo:** encontrar evidencias actuales que demuestren la efectividad del trasplante de microbiota fecal en el tratamiento de la patología intestinal, mostrando tanto los beneficios potenciales para la salud como los efectos adversos si los hubiera. **Método:** Revisión bibliográfica en Medline a través de Pubmed, Biblioteca Cochrane, CINAHL y SciELO. Publicados entre 2014 y 2019. Ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas. Se excluyeron los estudios que realizaron intervenciones concomitantes y los que trataran la infección por *Clostridium Difficile*. Evaluación de calidad mediante herramienta CASPe. Extracción manual de los resultados. Variables resultado: remisión clínica y endoscópica de la patología, alivio sintomático, efectos adversos graves. **Resultados:** Se encontraron 45 estudios primarios y 18 revisiones, de los que se seleccionaron 4 estudios primarios y 5 revisiones. Esta revisión proporciona evidencia de nivel medio a favor de la utilización del trasplante de microbiota fecal en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria, la encefalopatía hepática y la constipación intestinal. No se encontraron resultados favorables a su uso en el tratamiento del síndrome del intestino irritable.

Palabras clave

Trasplante de Microbiota Fecal; Patología Intestinal; Enfermedad Intestinal Inflamatoria; Trasplante; Microbiota.

Abstract

Introduction: Fecal microbiota transplantation has begun to be used as a treatment for intestinal pathologies such as *Clostridium Difficile* infection. Due to its success in this pathology, it is necessary to investigate if it is also effective in other intestinal pathologies and its degree of security. **Objective:** to find current evidences demonstrating the effectiveness of fecal microbiota transplantation in the treatment of intestinal pathology, showing both potential health benefits and adverse effects, if any. **Method:** Bibliographic review in Medline via Pubmed, Cochrane Library, CINAHL and SciELO. Published between 2014 and 2019. Clinical trials, meta-analysis and systematic reviews. Studies had been conducted concurrent interventions and those that treated *Clostridium Difficile* infection were excluded Quality assessment by CASPe tool. Manual removal of the results. Outcomes: Clinical and endoscopic remission, diversity of intestinal microbiota, serious adverse effects. **Results:** 45 primary studies and 18 reviews were found, of which 4 primary studies and 5 reviews were selected. This reviews provides midlevel evidence for use the fecal microbiota transplantation as treatment of inflammatory bowel disease, hepatic encephalopathy and intestinal constipation. No favorable results were found for its use as treatment of irritable bowel syndrome.

Key words

Fecal Microbiota Transplantation; Intestinal Disease; Inflammatory Bowel Disease; Transplantation; Microbiota.

INTRODUCCIÓN

El intestino grueso conforma la porción final del tubo digestivo comenzando en la válvula ileocecal o válvula de Bahuin, que lo une a la última parte del intestino delgado, el íleon. El intestino grueso tiene una longitud aproximada de 1,5m y su diámetro varía entre 3 y 8cm. Está dividido en varias porciones que desde el inicio al final son: ciego, colon, sigma y recto. El colon a su vez se divide en colon ascendente, colon transverso y colon descendente (1).

El intestino grueso comienza en la región inguinal derecha con el ciego y su apéndice asociado. Sigue hacia arriba como colon ascendente a lo largo del flanco derecho hasta el hipocondrio derecho, donde se incurva hacia la izquierda, formando el ángulo colónico derecho o ángulo hepático, y cruza el abdomen como colon transverso hasta el hipocondrio izquierdo. En este punto se incurva hacia abajo formando el ángulo colónico izquierdo o ángulo esplénico, y continúa como colon descendente a lo largo del flanco izquierdo hasta la región inguinal izquierda, donde forma una curvatura similar a una S, que constituye el sigma y finaliza en el recto, que desemboca en el ano. Antes de llegar al ano, se produce un ensanchamiento del intestino que se denomina ampolla rectal. El ciego, el colon ascendente y la mitad derecha del colon transverso están irrigados por la arteria mesentérica superior, mientras que es la arteria mesentérica inferior la encargada de irrigar la parte izquierda del colon transverso, el colon descendente y el sigma. La red venosa sigue a la arterial en una relación de una vena por arteria, hasta las venas mesentéricas superior e inferior que finalmente desemboca en la porta (1,2).

La mucosa del intestino grueso carece de vellosidades y tiene capacidad de segregar, aunque las secreciones son principalmente mucosas. La función del colon es conformar las heces, absorbiendo líquidos y sales del contenido intestinal. Indirectamente, el colon participa en la digestión por acción de la importante microbiota que posee (1).

Al igual que cualquier órgano, el intestino grueso puede verse afectado por diversas patologías que podemos clasificar en alteraciones del tránsito intestinal, enfermedades del colon y enfermedad intestinal crónica inflamatoria (3).

Las alteraciones del tránsito intestinal son la diarrea y el estreñimiento. Generalmente estas alteraciones aparecen como síntomas secundarios a otra patología, aunque en ocasiones, son problemas independientes. La diarrea consiste en el aumento de

la frecuencia de defecación y del volumen total de heces, junto con una mayor fluidificación de estas. Podemos diferenciar entre diarrea secretora, osmótica o motora. Apareciendo la secretora cuando se estimulan los mecanismos de producción de líquido intestinal, por lo que se segregan mayor cantidad de líquidos de los que se absorben. La diarrea osmótica tiene lugar cuando existe presencia de sustancias osmóticamente activas en la luz intestinal, que impiden la absorción de líquido. La diarrea motora suele estar asociada a un mecanismo secretor u osmótico y suele estar en relación con una reducida motilidad del intestino delgado que ocasiona un sobrecrecimiento bacteriano o con una aceleración del tránsito gastrointestinal que aumenta la cantidad de fluido que llega al colon. A su vez, la diarrea puede ser aguda o crónica en función de si dura menos o más de 3 semanas respectivamente. El estreñimiento es una alteración intestinal que puede suponer una dificultad en la expulsión de heces, heces escasas o de consistencia abultada o evacuación infrecuente de las mismas (3).

En las enfermedades del colon identificamos alteraciones en la configuración anatomohistológica de la pared intestinal como son los divertículos, neoplasias, poliposis, megacolon y síndrome del intestino irritable. La enfermedad diverticular engloba 3 estados patológicos que progresan durante el desarrollo de la enfermedad, encontrando primero una enfermedad prediverticular (alteraciones de la musculatura de la pared), diverticulosis (aparición de divertículos asintomáticos) y diverticulitis (inflamación del saco diverticular). La poliposis familiar es una enfermedad que origina gran número de pólipos en recto y colon y desarrolla cáncer colorrectal antes de los 40 años. El síndrome de intestino irritable es un trastorno funcional que se caracteriza por dolor abdominal y cambios del hábito intestinal (3).

Dentro de la enfermedad intestinal crónica inflamatoria encontramos la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, y las formas de solapamiento entre ambas. La enfermedad de Crohn es un proceso inflamatorio crónico de distribución extensa y salteada que abarca todas las capas de la pared intestinal. La colitis ulcerosa es una enfermedad recurrente que ulcera e inflama la capa mucosa de colon y recto, es una afectación superficial y continua, es decir, no existe tejido sano separando distintas zonas afectadas (3). En algunos casos, a los pacientes con colitis ulcerosa se les extripa el recto y se construye un reservorio como sustitución de este. Cuando este reservorio o bolsa se inflama, se denomina reservoritis o pouchitis (4).

Según un estudio, los pacientes con enfermedad inflamatoria padecen síntomas depresivos, ansiedad y estrés con frecuencia. Además, estos pacientes encuentran dificultades y limitaciones en el desarrollo de actividades diarias tales como el trabajo o el ocio (5).

La microbiota intestinal constituye nuestro órgano más complejo pues se calcula que está conformado por billones de organismos vivos entre los que se encuentran bacterias, hongos y virus (6). Desarrolla básicamente 3 funciones: nutricional, protectora antimicrobiana e inmunológica. La nutricional la lleva a cabo mediante la fermentación de carbohidratos no absorbibles, produciendo ácidos grasos de cadena corta que son absorbidos por el colon, y mediante la síntesis de vitaminas como la K y algunas del grupo B. Respecto a la función inmunológica, existe una comunicación entre el microbioma y el sistema inmunológico que ayuda a regular el sistema inmune y estimular su actividad (7).

La disbiosis intestinal se define como una alteración en la comunicación equilibrada entre el huésped y la microbiota. De esta manera, pequeñas variaciones del microbioma se ha relacionado con la patogénesis de diversas enfermedades sistémicas por alteración en el desarrollo de las funciones de la microbiota (8,9).

La exposición a los antibióticos conduce a una disbiosis en la que el crecimiento de las bacterias resistentes a estos prevalece sobre las bacterias susceptibles. Aunque la microbiota puede recuperarse después de la exposición a los antibióticos, no parece ser la misma que antes de la exposición (8).

La manipulación terapéutica de la microbiota intestinal puede parecer algo innovador y reciente; sin embargo, a lo largo de la historia y de la geografía se han documentado varios casos (6). En el siglo IV ya se empleaban en China suspensiones de heces para tratar las intoxicaciones alimenticias. Durante la Segunda Guerra Mundial en África, los soldados alemanes consumían heces frescas de camello para tratar la disentería bacteriana. En 1958, el médico estadounidense Ben Eiseman trató a 4 pacientes que padecían colitis pseudomembranosa con trasplante de microbiota fecal (9).

El trasplante de microbiota fecal consiste en la administración de materia fecal procedente de un donante sano al tracto intestinal de un paciente con alteración del microbioma intestinal con el objetivo de restaurar sus funciones (8).

Al igual que en cualquier trasplante de otro órgano, en el trasplante de microbiota fecal se debe prestar especial atención en la selección del donante pues se podría exponer al receptor a la adquisición de diversas patologías como enfermedades infecciosas, obesidad, diabetes, alteración en la absorción de nutrientes, etc. (9).

La alta recurrencia de la infección por *Clostridium Difficile* tras un primer episodio tratado con tratamiento farmacológico hizo necesario la búsqueda de tratamientos alternativos (10). El primer caso de infección por *Clostridium Difficile* tratado con enema fecal fue en 1983 por Schwan et al. (11). Desde entonces, se han realizado numerosos estudios cuyos resultados se muestran favorables respecto a la realización de trasplante de microbiota fecal como tratamiento en la infección por *Clostridium Difficile* en pacientes no respondedores al tratamiento farmacológico (11,12).

El síndrome del intestino irritable es un trastorno gastrointestinal funcional crónico que afecta entre el 10-20% de la población adulta y adolescente mundial. Su tratamiento tradicional consiste en la modificación de hábitos dietéticos, realización de ejercicio y tratamiento farmacológico. Su etiología puede estar relacionada con la disbiosis de la microbiota intestinal. Así, la reducción de dicha disbiosis, podría aliviar o mejorar la sintomatología de dicha patología (13).

Puesto que el trasplante de microbiota fecal se ha demostrado como un tratamiento efectivo en las infecciones por *Clostridium Difficile*, se está considerando emplear en otros tipos de patologías intestinales, lo que hace necesario desarrollar investigaciones para conocer los efectos de este tratamiento en el resto de patologías intestinales (14).

HIPÓTESIS

Los autores plantean la hipótesis de que el trasplante de microbiota fecal es efectivo para tratar las diversas enfermedades intestinales.

OBJETIVOS

Esta revisión tiene por objetivo evaluar la efectividad y seguridad del trasplante de microbiota fecal en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable y la encefalopatía hepática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó búsqueda en las siguientes bases de datos: Medline a través de PubMed, Biblioteca Cochrane, CINAHL y SciELO.

Se utilizó la herramienta CASPe para la selección de los artículos, estableciendo como límite de calidad una respuesta afirmativa en más de la mitad de los ítems.

Criterios de inclusión:

Estudios publicados en los últimos 10 años, es decir, entre enero de 2009 y enero de 2019, en español e inglés.

Dado que la pregunta de investigación es de efectividad de una intervención, los estudios seleccionados deben ser ensayos clínicos. También se incluyeron las revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos.

Criterios de exclusión:

Estudios en los que se utilice el trasplante de microbiota fecal para tratar la infección por *Clostridium Difficile*, puesto que para esta patología existe actualmente clara evidencia a favor.

Estudios en los que se haya realizado alguna otra intervención de forma concomitante al trasplante de microbiota fecal por la dificultad de atribuir el resultado a una sola de las intervenciones.

PREGUNTA PICO

¿Es efectivo el trasplante de microbiota fecal con fines terapéuticos?

P: Pacientes con patología intestinal.

I: Trasplante de microbiota fecal.

C: Otras terapias o tratamientos: farmacoterapia.

O: Remisión de la enfermedad, alivio de los síntomas, efectos adversos.

| DeCS | MeSH |
|--------------------------------|----------------------------------|
| Trasplante de microbiota fecal | Fecal microbiota transplantation |
| Efectividad | Effectiveness |
| Enfermedad intestinal | Intestinal Diseases |

Búsqueda en Biblioteca Cochrane

Con término de búsqueda: Trasplante microbiota fecal, se encontró una revisión.

Con el término MeSH: "Fecal microbiota transplantation", se encontraron 23 ensayos. Se excluyeron 13 tras lectura de título. Se excluyeron 3 tras lectura de resumen. Se excluyeron 7 artículos por haberse encontrado en otras bases de datos.

Finalmente se incluyó una revisión.

Búsqueda en PUBMED

Se realizó la búsqueda el 09-02-2019, utilizando los términos y operadores booleanos de la siguiente forma: "Fecal Microbiota Transplantation"[Mesh] NOT "*Clostridium Difficile*"[Mesh]. Se aplicaron los siguientes filtros: Article Types: Controlled Clinical Trial, Metaanalysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews; Publication dates: From 2014/01/01 to 2019/01/01; Species: Humans.

Se obtuvieron 27 resultados, de los cuales se seleccionaron 21 tras lectura de título. Se seleccionaron 18 tras lectura de resumen. Se excluyeron 2 estudios por estar incluidos en una de las revisiones sistemáticas incluidas en este trabajo. Se excluyó una revisión por haberse encontrado en otra base de datos.

Tras lectura crítica se incluyen finalmente 4 estudios primarios y 4 revisiones.

Búsqueda en CINAHL

Términos y operadores booleanos: "Fecal microbiota transplant" OR "Fecal microbiota transplantation" NOT "*Clostridium Difficile*" NOT "*Clostridium Difficile* infection". Se aplicaron los siguientes filtros: Published date: January 2014 – January 2019; Publication type: Clinical Trial, Metaanalysis, Metasynthesis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.

Se obtuvieron 7 resultados, de los cuales se seleccionaron 5 tras lectura de título. Se excluyó 1 por estar incluido en una de las revisiones que forman parte de este trabajo.

Finalmente tras lectura crítica no se incluyó ningún estudio ni revisión.

Búsqueda SciELO

Término de búsqueda: "Fecal microbiota transplant". Se aplicaron los filtros: Idioma: Inglés, Español.

Se obtuvieron 6 resultados de los cuales ninguno fue incluido por no ajustarse al objetivo del trabajo.

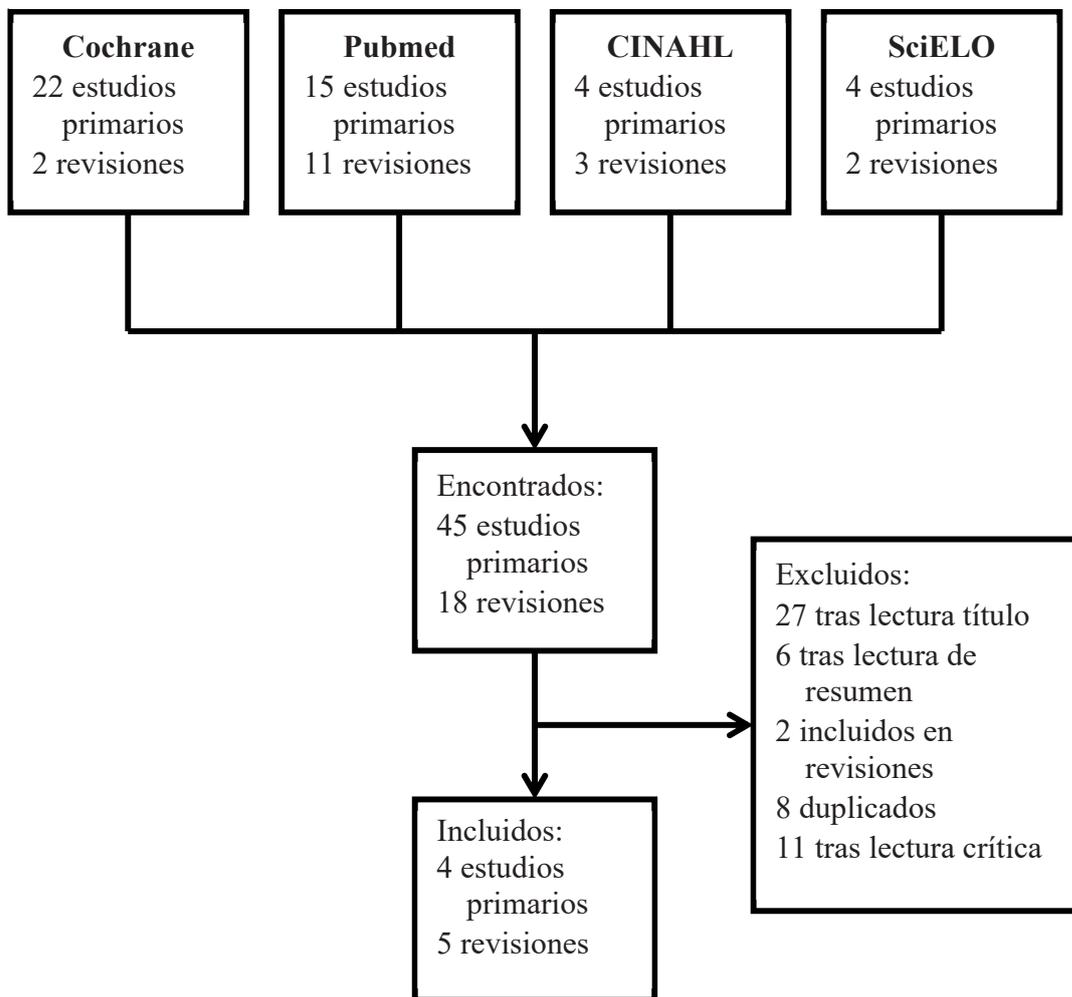


Figura 1. Diagrama de flujo de artículos incluidos y excluidos

RESULTADOS

Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study (15).

En 2018, Halkjær SI et al. (15) llevó a cabo este estudio en Dinamarca con la finalidad de conocer los efectos del trasplante de microbiota fecal en pacientes con síndrome del intestino irritable. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado triple ciego en el que una muestra de 51 pacientes con síndrome del intestino irritable en grado moderado a severo fueron asignados al azar para tomar 25 capsulas por día vía oral con el trasplante de microbiota fecal o compuestas de solución salina, glicerol y colorante alimenticio. La variable resultado principal fue el cambio en la escala de severidad del síndrome de intestino irritable (IBS-

SSS) a los 3 meses desde el inicio del tratamiento. Las variables resultados secundarias fueron el cambio en la calidad de vida con síndrome del intestino irritable (IBS-QoL) medido a los 3 meses y cambios en la diversidad de la microbiota fecal antes y después de la intervención. Los pacientes fueron examinados pre-tratamiento y en los meses 1, 3 y 6 post-tratamiento. La puntuación en el sistema de escala de severidad del síndrome del intestino irritable a los 3 meses se redujo de 341,68 (95,05) a 287,14 (118,30) en el grupo intervención (n=25), y de 345,04 (79,56) a 218,96 (121,87) en el grupo control (n=26). La puntuación en la calidad de vida con síndrome del intestino irritable se redujo de 42,07 (14,75) a 33,93 (18,81) en el grupo intervención, y de 40,11 (15,42) a 22,94 (13,89) en el grupo control. Se encontró un aumento en la diversidad de la microbiota intestinal en el grupo intervención mientras que en el grupo

control no se apreció cambio alguno en la diversidad. Pese a que se redujeron los síntomas de la enfermedad en ambos grupos, los resultados fueron significativamente mejores en el grupo control.

Systematic review and meta-analysis: Fecal Microbiota Transplantation for treatment of active Ulcerative Colitis (16).

Narula N et al. (16) llevó a cabo esta revisión para evaluar la eficacia del trasplante de microbiota fecal en la colitis ulcerosa. Se realizó búsqueda en Medline, Pubmed y embase desde 1950 hasta 2017. Se incluyeron 4 ensayos controlados aleatorizados. La variable resultados principal fue la remisión clínica de la enfermedad con remisión endoscópica medida a las 6 y 12 semanas tras el tratamiento. Las variables secundarias de resultados fueron la remisión clínica, la remisión endoscópica y los efectos adversos serios. Se incluyeron 4 ECA con 277 participantes en total. El trasplante de microbiota fecal se asoció con una mayor remisión clínica y endoscópica en combinación con el placebo (RR=0.80; 95% IC: 0.71-0.89; P<0,0001), con un NNT de 5 (IC:4-10). No diferencia estadísticamente significativa en la aparición de efectos adversos entre los grupos tratados con trasplante de microbiota fecal y los grupos control (RR=1,4 P=0,49).

Multiple fresh fecal microbiota transplants induces and maintains clinical remission in Crohn's disease complicated with inflammatory mass (17).

Este ensayo clínico sin grupo control desarrollado en China en 2017 por He Z et al. (17), tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de múltiples trasplantes de microbiota fecal en la enfermedad de Crohn complicada con masa abdominal inflamatoria. La muestra estaba formada por 25 pacientes a los que se les administró cada 3 meses trasplante de microbiota fecal por vía gastroscópica en duodeno o mediante un tubo enteral transendoscópico en el ciego. La variable resultados principal fue la mejora y remisión clínica a los 12 meses del tratamiento. Las variables resultados secundarias fueron la mejora de la masa inflamatoria y la seguridad del trasplante. A los 12 meses de la administración del primer trasplante de microbiota fecal, 8 pacientes (32,0%) mostraron remisión clínica de la enfermedad. Respecto a la mejora de la masa inflamatoria, 2 pacientes (9,5%) mostraron curación según imagen radiológica y 15 (71,4) lograron mejoría. No se describieron efectos adversos graves asociados al trasplante de microbiota fecal.

Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis (18).

Costello SP et al. (18) realizaron en 2016 una revisión con el fin de evaluar la eficacia y seguridad del trasplante de microbiota fecal en la remisión de la colitis ulcerosa activa. Se realizó búsqueda sistemática en las bases de datos Medline, EMBASE y Cochrane. Se incluyeron 4 ensayos controlados aleatorizados y 14 estudios de cohortes. Solo los ensayos controlados aleatorizados se incluyeron en el metaanálisis para evaluar la respuesta al tratamiento. Un 28% de los pacientes pertenecientes a los grupos intervención lograron remisión, mientras que en los grupos control lo consiguieron un 9% de los pacientes (OR: 3,67, 95%; IC: 1,82-7,39; P<0,01). Además, un 69% de los pacientes de los grupos intervención mostraron repuesta clínica mientras que en los grupos control lo hicieron un 28% de los pacientes (OR 2,48, 95%; IC:1,18-5,21, P=0,02). No se encontraron diferencias significativas en número y tipo de efectos adversos entre los grupos control e intervención.

Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial (19).

En 2017 Bajaj JS et al. (19) llevaron a cabo en Estados Unidos y Reino Unido un ensayo clínico aleatorizado para evaluar la seguridad del trasplante de microbiota fecal en pacientes con encefalopatía hepática, así como su efecto en el hígado y función cognitiva. Una muestra de 20 pacientes fue asignada aleatoriamente al grupo intervención o al grupo control siguiendo una relación 1:1. La intervención consistió en pretratamiento antibiótico durante 5 días previo al trasplante cuya última dosis debía tomarse al menos 12 horas antes del trasplante. La variable resultados principal fue la proporción de pacientes que sufrieron efectos adversos graves a los 150 días de iniciar el estudio. Las variables resultados secundarias fueron los cambios en las funciones cognitivas en el día 20 tras iniciar el estudio, los cambios en la función hepática y cambios en la diversidad de la microbiota intestinal. El 80% de los pacientes del grupo control sufrieron efectos adversos graves; mientras que en el grupo intervención solamente los padecieron el 20%, lo cual fue estadísticamente significativo (P=0,02). 5 pacientes del grupo control y ninguno del grupo intervención desarrollaron un empeoramiento de la encefalopatía. La función cognitiva mejoró en el grupo intervención pero no en el grupo control. En el grupo intervención, la función hepática empeoró con el pretratamiento, aunque tras el trasplante volvió al estado inicial y se observó un aumento de la diversidad de la microbiota intestinal; mientras que en el grupo control tanto la función hepática como la diversidad de la microbiota se mantuvieron sin variaciones.

Faecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis (20).

Esta revisión sistemática con metaanálisis se llevó a cabo por Paramsothy S et al. (20) en 2017 con el objetivo de evaluar la eficacia del trasplante de microbiota fecal en los diferentes subtipos de la enfermedad intestinal inflamatoria. Se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Medline, Cochrane, Biomed central y embase. En el metaanálisis se incluyeron estudios de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados. Finalmente en la revisión se incluyeron un total de 53 estudios, de los cuales 41 eran referidos a la colitis ulcerosa con 555 pacientes, 11 referidos a la enfermedad de Crohn con 83 pacientes, y 4 referidos a la reservoritis con 23 pacientes. La variable principal de resultados fue la remisión clínica. La variable resultado secundaria fue la seguridad medida según los efectos adversos surgidos. Respecto a la colitis ulcerosa, el 36% de todos los pacientes lograron remisión clínica; además, el metaanálisis en el que se incluyeron los 4 ensayos clínicos aleatorizados referidos a esta patología, mostró una asociación estadísticamente significativa entre el trasplante de microbiota fecal y la remisión clínica (P-OR=2,48, 95%; IC:1,18-5,21; p=0,006). Respecto a los demás subtipos de enfermedad, el 50,5% de pacientes con enfermedad de Crohn y el 21,5% de los pacientes con reservoritis lograron la remisión clínica. Los efectos adversos más comunes fueron molestias intestinales pasajeras.

Faecal microbiota transplantation in patients with slow-transit constipation: a randomized, clinical trial (21).

En 2017, Tian H et al. (21) realizaron un ensayo clínico aleatorizado simple ciego en China con el fin de evaluar la eficacia y seguridad del trasplante de microbiota fecal como tratamiento de la constipación intestinal. Una muestra de 60 pacientes se asignaron aleatoriamente en una relación 1:1 al grupo intervención o al grupo control. La intervención consistió en la administración de 100ml de trasplante de microbiota fecal fresco a través de una sonda nasointestinal los días 1 a 6 para el grupo intervención; mientras que en el grupo control, se realizó educación para la salud, estrategias comportamentales y laxantes orales. La variable resultados principal fue el ratio de curación clínica a las 12 semanas tras el tratamiento. Las variables resultados secundarias fueron el ratio de mejora clínica, el número de movimientos intestinales completos semanales, el tiempo de tránsito en el colon, consistencia de las heces según la escala Bristol y la seguridad del tratamiento medida en la frecuencia de efectos adversos. El ratio de curación fue significativamente mejor en el grupo intervención

que en el de control (36,7% vs 13,3%; P=0,04). En las variables resultados secundarias también se observó una mejora estadísticamente significativa en el grupo intervención, siendo el ratio de mejora 53,3% vs 20,0%; P=0,009; el número de movimientos intestinales completos fue de 3.2±1.4 vs. 2.1±1.2, P=0.001; el tiempo de tránsito en el colon fue de 58.5 vs. 73.6h, P<0.00001 la consistencia de las heces resultó de 3.9 vs. 2.4, P<0.00001. No se observaron efectos adversos serios.

Fecal microbiota transplantation as a novel therapy for ulcerative colitis. A systematic review and meta-analysis (22).

Sun D et al. (22) llevaron a cabo una revisión sistemática con metaanálisis en 2016 para conocer la evidencia disponible sobre el trasplante de microbiota fecal en pacientes con colitis ulcerosa. Se realizó búsqueda en las bases de datos Pubmed, Cochrane Library, Web of Science, Wanfang Data y China National Knowledge Infrastructure, desde su inicio hasta septiembre de 2015, limitando la búsqueda a estudios de cohortes, casos y controles y ensayos clínicos aleatorizados. Finalmente se incluyeron 11 estudios: 2 ensayos clínicos aleatorizados, 8 estudios de cohortes y 1 de casos y controles. La variable resultado principal fue la remisión clínica de la patología. En uno de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la revisión se asoció el trasplante de microbiota fecal con una mayor tasa de remisión (24%vs5%; P=0,03). El metaanálisis de los estudios de cohorte sin grupo control mostró una proporción de pacientes que lograron mejorar del 30,4% (95%; IC:22,6-39,4%). No se observaron diferencias en eficacia según la forma de administrar el trasplante. El trasplante de microbiota fecal se mostró mayormente seguro pese a que todos los estudios presentaron efectos adversos leves.

Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease (23).

En 2018, Imdad A et al. (23) desarrollaron esta revisión sistemática con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del trasplante de microbiota fecal como tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal. Se realizó búsqueda en MEDLINE, Embase, Cochrane Library y Cochrane especializado en enfermedad intestinal inflamatoria desde su comienzo hasta el 19 de marzo de 2018. Las variables resultados principales fueron la inducción de la remisión clínica, la recidiva y los efectos adversos. Las variables resultados secundarias fueron la respuesta clínica, la respuesta y remisión endoscópica, la escala de calidad de vida, las medidas inflamatorias de laboratorio, las retiradas y el microbioma. Se observó que

el trasplante de microbiota fecal aumenta los casos de remisión clínica en pacientes con colitis ulcerosa en comparación con los controles (a las 8 semanas 37%vs18%; RR=2,03, IC:1,07-3,86). No se pudo determinar si existía diferencia entre efectos adversos surgidos en los grupos intervención en comparación con los grupos control. 49% de los pacientes que recibieron trasplante de microbiota fecal mos-

traron respuesta clínica a las 8 semanas en comparación con el 28% de los pacientes del grupo control (RR=1,70, 95% IC: 0,98-2,95). En la remisión endoscópica también se observó que los resultados fueron mejores en los grupos intervención; 33% de los pacientes de estos grupos lograron remisión endoscópica en comparación con 10% de los pacientes del grupo control (RR=2,96, 95%; IC:1,60-5,48).

| Primer autor y año | Tipo de estudio y país | Patología | Muestra | Resultados | Efectos adversos |
|--------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--|---|--|
| Hakjær SI. 2018 | ECA triple ciego. Dinamarca | Síndrome del intestino irritable | 51 participantes: 25 en grupo intervención y 26 en grupo control | Resultados mejores en grupo control | No se describen. |
| Narula N. 2017 | Revisión sistemática | Colitis ulcerosa | 4 ECA con 277 participantes | Mayor remisión clínica y endoscópica en grupo intervención (RR=0.80; 95% IC: 0.71-0.89; P<0,0001), con un NNT de 5 (IC:4-10) | No diferencia estadísticamente significativa (RR=1,4 P=0,49) |
| He Z. 2017 | EC sin grupo control. China | Enfermedad de Crohn | 25 participantes, todos en grupo intervención | A los 12 meses 8 pacientes (32,0%) remitieron clínicamente, 2 pacientes (9,5%) mostraron curación de la masa inflamatoria según imagen radiológica y 15 (71,4) lograron mejoría | No se describieron efectos adversos graves |
| Costello SP. 2016 | Revisión sistemática | Colitis ulcerosa | 4 ECA y 14 Estudios de cohortes | En grupo intervención mayor remisión (OR: 3,67, 95%; IC: 1,82-7,39; P<0,01) y mayor respuesta clínica (OR 2,48, 95%; IC:1,18-5,21, P=0,02) | No diferencias significativas entre grupos |
| Bajaj JS. 2017 | ECA. EEUU y Reino Unido | Encefalopatía hepática | 20 participantes: 10 en grupo intervención y 10 en grupo control | Mejores resultados en grupo intervención | 80% de grupo control vs 20% de grupo intervención (P=0.02) |
| Parasomthy S. 2017 | Revisión sistemática con metanálisis | Enfermedad inflamatoria intestinal | 53 ECA y cohortes con 661 participantes | En colitis ulcerosa mayor remisión en grupo intervención (P-OR=2,48, 95%; IC:1,18-5,21; p=0,006). El 50,5% de pacientes con enfermedad de Crohn y el 21,5% de los pacientes con reservoritis lograron la remisión clínica. | Los efectos adversos más comunes fueron molestias intestinales pasajeras. |
| Tian H. 2017 | ECA simple ciego. China | Constipación intestinal | 60 participantes: 30 en grupo intervención y 30 en grupo control | La curación fue significativamente mayor en grupo intervención (36,7% vs 13,3%; P=0,04) | No se observaron efectos adversos serios |
| Sun D. 2016 | Revisión sistemática con metanálisis | Colitis ulcerosa | 11 ECA, estudios de cohortes y casos y controles | Mayor tasa de remisión en grupo intervención (24%vs5%; P=0,03) | El trasplante de microbiota fecal se mostró seguro pese a presentar todos los estudios efectos adversos leves. |
| Imdad A. 2018 | Revisión sistemática | Enfermedad inflamatoria intestinal | 4 ECA | Remisión clínica en pacientes con colitis ulcerosa a las 8 semanas: 37% grupo intervención vs18% grupo control (RR=2,03, IC:1,07-3,86). Remisión endoscópica a las 8 semanas 33% en grupo intervención vs 10% en grupo intervención (RR=2,96, 95%; IC:1,60-5,48). | No diferencias significativas entre grupos. |

Tabla 1. Características de los estudios incluidos y resumen de sus resultados.

Fuente: Elaboración propia

DISCUSIÓN

Tras llevar a cabo esta revisión, se han encontrado evidencias a favor del trasplante de microbiota fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal en cualquiera de sus formas, incluida la reservoritis (20,23). No obstante, aunque el trasplante de microbiota fecal obtiene mejores resultados que el placebo en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, no alcanza las tasas de curación y remisión que obtiene en el tratamiento de la infección por *Clostridium Difficile*, donde se obtienen tasas en torno al 80-90% (22).

Los artículos revisados con el objetivo de tratar la colitis ulcerosa mostraron una tasa de remisión clínica mayor en los grupos que recibieron trasplante de microbiota fecal en comparación con aquellos que recibieron placebo. Aunque mayoritariamente el trasplante se administró por vía rectal (colonoscopia o enemas), en algunos estudios se administró por sonda nasogástrica (16,18,22). Pese a que los resultados fueron favorables independientemente de la vía de administración, no fueron idénticos en todos los estudios, encontrándose diferencias en algunos estudios en la tasa de remisión clínica favorables a la vía rectal (29,8% vía rectal vs 27,5% vía nasogástrica) (22), incluso en un estudio incluido en la revisión llevada a cabo por Narula et al. en el que se evaluó la efectividad del trasplante por vía nasoduodenal, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos intervención y control (16).

En el tratamiento de las masas inflamatorias como complicación de la enfermedad de Crohn, el trasplante de microbiota fecal también se muestra efectivo y seguro al no observarse efectos secundarios graves. Además se observó que repitiendo el trasplante cada 3 meses los resultados beneficiosos se mantenían, lo que sugiere que la administración continua de trasplante de microbiota fecal puede conseguir una remisión clínica de la enfermedad a largo plazo. Una limitación del estudio llevado a cabo por He Z et al. es la escasa muestra, por lo que es necesario realizar estudios con mayor muestra para que confirmen estos resultados (17).

También se encontró evidencia a favor del trasplante de microbiota fecal para tratar la constipación intestinal, aumentando el número de movimientos intestinales, reduciendo el tiempo de tránsito en el colon y mejorando la consistencia de las heces, además de ofrecer un ratio de curación de la patología superior al conseguido mediante tratamiento convencional (educación, laxantes) (21).

En la encefalopatía hepática el trasplante de microbiota fecal demostró mejorar la función hepática y cognitiva de forma segura sin desarrollar efectos adversos graves. No obstante, el estudio que ofrece estos resultados presenta como limitación la escasa muestra (19).

Sin embargo, no se han encontrado evidencias a favor de su uso como tratamiento del síndrome del intestino irritable. De hecho, el único estudio que aborda esta patología fue desarrollado por Halkjær SI et al. consiguiendo resultados estadísticamente mejores en el grupo control en comparación con el grupo intervención salvo en la diversidad de la microbiota intestinal. En el estudio pretratamiento los pacientes mostraban una menor diversidad en la microbiota intestinal por lo que parece que haya alguna relación entre esta y la enfermedad; a pesar de ello, aunque los pacientes del grupo control mostraron un aumento de la diversidad, no se reflejó mejora en la enfermedad (15).

Los artículos analizados no mostraron efectos adversos graves atribuibles al trasplante de microbiota fecal. Los efectos adversos más comunes fueron diarrea, flatulencias y molestias gastrointestinales (15-23). En los estudios en los que el trasplante se administró por vía nasogástrica o nasoduodenal, se observó dificultad respiratoria durante la administración y se produjo un caso de neumonía (20).

Esta revisión proporciona evidencia de nivel medio sobre la efectividad del trasplante de microbiota fecal en el tratamiento de diferentes patologías intestinales como son la enfermedad inflamatoria intestinal, la encefalopatía hepática y la constipación intestinal. No se encontraron diferencias significativas en la utilización del trasplante de microbiota fecal como tratamiento del síndrome del intestino irritable. Sin embargo, aún existen dudas acerca de la mejor vía de administración y el tipo de trasplante (individual o combinado de varios donantes). Además se hace necesario establecer unos requisitos para poder ser donante.

Una limitación que han presentado todos los estudios analizados es la duración de los mismos, no superando en ningún caso los 15 meses de estudio. Por esta razón, se hace necesario realizar estudios de mayor duración para evaluar si el trasplante de microbiota fecal mantiene los efectos beneficiosos a largo plazo, y no produce efectos secundarios graves.

Este estudio presenta algunas limitaciones. La mayoría de los estudios analizados presentaba un tamaño muestral reducido. Otra limitación es que solo se haya encontrado un estudio para la consti-

pación intestinal, para el síndrome del intestino irritable y para la encefalopatía hepática.

A modo de conclusión, podemos decir que esta revisión muestra la efectividad y seguridad de un tratamiento alternativo contra algunas patologías intestinales que no poseen tratamiento específico. Su realización más frecuente podría mejorar significativamente la calidad de vida de un gran número de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nguyen SH. Manual de anatomía y fisiología humana. 1ª ed. Barcelona: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2007. 71-73.
2. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray Anatomía Para Estudiantes. 3ª ed. Barcelona: Elsevier; 2015. 319-324.
3. Arroyo Gordo MdP, Mompert García P, Ferrer Ferrandiz E, Morán Peña L, Quintero Laverde C. Enfermería Medico-Quirúrgica. Vol. IV. 3ª ed. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2017. 2533-2634.
4. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi D. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (11): CD001176. DOI: 10.1002/14651858.CD001176.pub3
5. Impacto de la enfermedad inflamatoria intestinal en la calidad de vida [Internet]. Confederación ACCU Crohn y Colitis Ulcerosa: ACCU España; 1 de febrero de 2017 [citado 30 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://accuesp.com/impacto-de-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal-en-la-calidad-de-vida>
6. Ferre-Aracil C, Aguilera-Castro L, Rodríguez de Santiago E, García García de Paredes A, López Sanromán A. Trasplante de microbiota fecal: algo más que una curiosidad terapéutica. *Rev. esp. enferm. dig.* [Internet]; 2015 Jul. [Acceso 23 de Enero de 2019]; 107 (7): 399-401. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082015000700001&lang=es
7. Sebastian Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. *Rev. esp. enferm. dig.* [Internet]; 2018 Ene [Acceso 23 de Enero de 2019]; 110 (1): 51-56. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000100009&lang=pt
8. Ruppé E, Martin-Loeches I, Rouzé A, Levast B, Ferry T, Timsit JF. What's new in restoring the gut microbiota in ICU patients? Potential role of faecal microbiota transplantation. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]; 2018 Ago [Acceso 23 de Enero de 2019]; 24 (8): 803-805. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.05.020>
9. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, et al.. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *Int. J. Res. Public Health* [Internet]; 2018 Ago. [Acceso 23 de Enero de 2019]; 15 (8): 1679. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121872/pdf/ijerph-15-01679.pdf>
10. Baxter M, Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *J. Hosp. Infect.* [Internet]; 2016 Feb [Acceso 23 de Enero de 2019]; 92 (2): 117-127. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2015.10.024>
11. Ianiro G, Bibbò S, Scaldaferrì F, Gasbarrino A, Cammarota G. Faecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: beyond the excitement. *Medicine* [Internet]; 2014 Oct [Acceso 23 de Enero de 2019]; 93 (19): e97. Disponible en: <http://dx.doi.org.ezproxy.usal.es/10.1097/MD.000000000000097>
12. Nishida A, Imaeda H, Ohno M, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, et al.. Efficacy and safety of single fecal microbiota transplantation for Japanese patients with mild to moderately active ulcerative colitis. *J. Gastroenterol* [Internet]; 2017 Abr [Acceso 23 de Enero de 2019]; 52 (4): 476-482. Disponible en: <http://dx.doi.org.ezproxy.usal.es/10.1007/s00535-016-1271-4>
13. Cohen NA, Maharshak N. Novel Indications for Faecal Microbial Transplantation: Update and Review of the Literature. *Dig. Dis. Sci.* [Internet]; 2017 May [Acceso 23 de Enero de 2019]; 62 (5): 1131-1145. Disponible en: <http://dx.doi.org.ezproxy.usal.es/10.1007/s10620-017-4535-9>
14. Kazerouni A, Wein LM. Exploring the Efficacy of Pooled Stools in Faecal Microbiota Transplantation for Microbiota-Associated Chronic Diseases. *PLOS ONE* [Internet]; 2017 Ene [Acceso 23 de Enero de 2019]; 12 (1): e0163956. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163956>
15. Halkjær SI, Christensen AH, Sheng Lo BZ, Browne PD, Günther S, Hansen LH, et al.. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: re-

- sults from a randomised, double-blind placebo-controlled study *Gut* [Internet]; 2018 Nov [Acceso 9 de Febrero de 2019]; 67 (12): 2107-2115. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/67/12/2107.long>
16. Narula N, Kassam Z, Yuan Y, Colombel JF, Ponsioen C, Reinisch W, et al.. Systematic Review and Meta-analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Active Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* [Internet]; 2017 Oct [Acceso 9 de Febrero de 2019]; 23 (10): 1702-1709. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001228>
17. He Z, Li P, Zhu J, Cui B, Xu L, Xiang J, et al.. Multiple fresh fecal microbiota transplants induces and maintains clinical remission in Crohn's disease complicated with inflammatory mass. *Sci. Rep.* [Internet]; 2017 Jul [Acceso 9 de Febrero de 2019]; 7 (1): 4753 Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04984-z>
18. Costello SP, Soo W, Bryant RV, Jairath V, Hart AL, Andrews JM. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* [Internet]; 2017 Jun [Acceso 9 de Febrero de 2019]; 46 (3): 213-224. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apt.14173>
19. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis EA, Liu E, Cox IJ, et al.. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial. *Hepatology* [Internet]; 2017 Jun [Acceso 9 de Febrero de 2019]; 66 (6): 1727-1738. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.29306>
20. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaboush NO, Mitchell HM, et al.. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis* [Internet]; 2017 Oct [Acceso 9 de Febrero de 2019]; 11 (10): 1180-1199. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx063>
21. Tian H, Ge X, Nie Y, Yang L, Ding C, McFarland LV, et al.. Fecal microbiota transplantation in patients with slow-transit constipation: A randomized, clinical trial. *PLOS ONE* [Internet]; 2017 Feb [Acceso 9 de Febrero de 2019]; 12 (2): e0171308. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171308>
22. Sun D, Li W, Li S, Cen Y, Xu Q, Li Y, et al.. Fecal Microbiota Transplantation as a Novel Therapy for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* [Internet]; 2016 Jun [Acceso 9 de Febrero de 2019]; 95(23): e3765. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4907653/>
23. Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, Zaccular JP, Gómez-Duarte OG, Beaulieu DB, et al.. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet]; 2018 Nov [Acceso 9 de Febrero de 2019] (11). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012774.pub2>