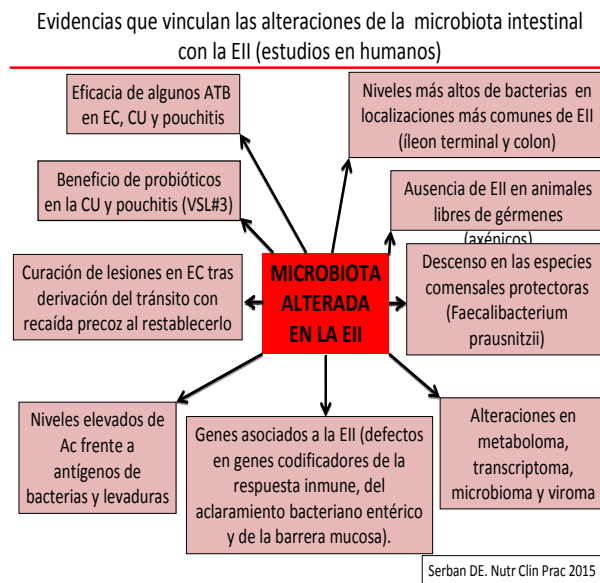


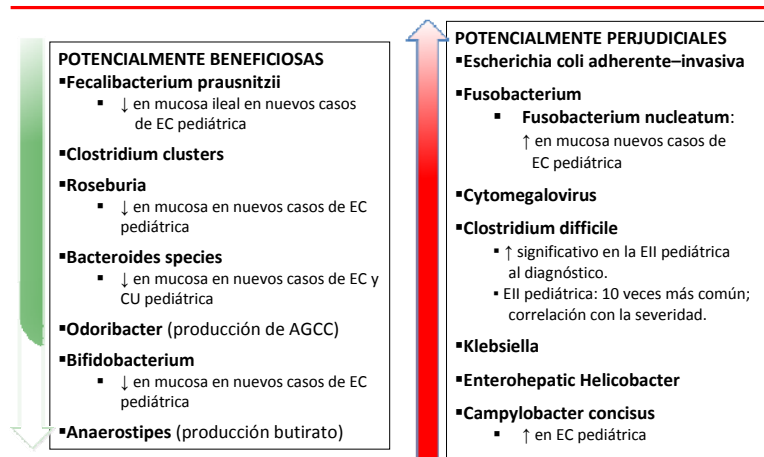
"Trasplante de microbiota fecal (TMF) en la EII".

A pesar de que la etiología de la EII es desconocida y posiblemente multifactorial, cada vez está cobrando más importancia la posibilidad de que la alteración de la microbiota intestinal esté implicada en la patogénesis de la EII, a través de una disregulación inmune en un individuo genéticamente predispuesto. La pérdida de la tolerancia frente a los microorganismos supone un desbalance entre la microbiota y el sistema inmune ocasionando una respuesta inflamatoria.



Aunque no hay un microorganismo que haya sido identificado como causa de la EII, el papel que ejerce la microbiota está cobrando cada vez más importancia y relevancia en los últimos años. Patrones de disbiosis han sido descritos en la EII y en otras entidades donde parece influir en su patogenia; por ejemplo en la infección por *Clostridium difficile* (ICD) o en el síndrome de intestino irritable (SII).

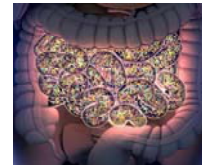
Bacterias asociadas con la EII
 ¡¡¡Niños recién diagnosticados, sobre todo EC!!!



A pesar de todos los tratamientos actuales todavía existen pacientes que no consiguen alcanzar la remisión de la enfermedad. Por este motivo, las nuevas estrategias terapéuticas orientadas a la modificación y manipulación de la microbiota están siendo utilizadas, debido a las alteraciones que se han encontrado en estos pacientes. Entre estas terapias, se encuentra el trasplante de microbiota fecal (TMF), que consiste en la administración a un enfermo de una suspensión fecal obtenida y tratada previamente a partir de un donante sano. Supone una nueva opción novedosa y esperanzadora para los pacientes que no consiguen controlar la enfermedad con los tratamientos farmacológicos disponibles.

Trasplante de microbiota fecal (TMF)

- TMF: administración a un paciente de una suspensión fecal obtenida y tratada previamente a partir de un donante sano.
- “Trasplante fecal”
- “Bacterioterapia fecal”
- Ventaja frente a antibióticos o prebióticos/probióticos:
 - ✓ proporciona todo el espectro de microorganismos del donante sano

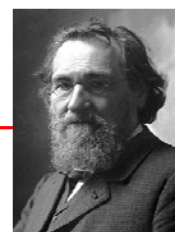


Se están realizando estudios orientados a evaluar la eficacia y seguridad de esta nueva estrategia.

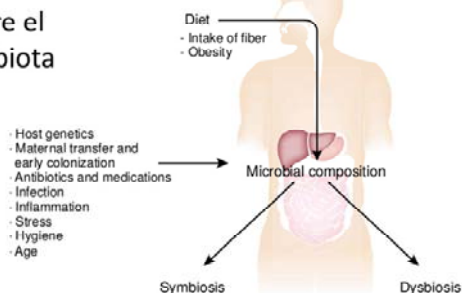
El término “disbiosis” o “disbacteriosis” hace referencia a diferencias en la composición normal de la microbiota con respecto a lo que es habitual en el ser humano. Este fenómeno se ha observado que ocurre tanto en la EC como en la CU.

DISBIOSIS:

Desequilibrio de la microbiota intestinal, estructural o funcional, que produce una disrupción en la homeostasis entre el huésped y la microbiota



Dr. Élie Metchnikoff



Diversos estudios revelan una disminución de la disbiosis en su biodiversidad, así como alteraciones en su composición y en la función (Tabla 1). Estas alteraciones parecen constituir un factor esencial en el desarrollo de la inflamación intestinal.

<p><u>Composición de la microbiota</u></p>	<p>Descenso en la α diversidad Descenso de <i>Bacteroidetes</i> y <i>Firmicutes</i> Aumento de <i>Gammaproteobacteria</i> Presencia de <i>Echerichia Coli</i> Presencia de <i>Fusobacteria</i> Descenso de <i>Clostridia</i>, <i>Ruminococcaceae</i>, <i>Bifidobacterium</i>, <i>Lactobacillus</i> Descenso de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i></p>
<p><u>Funciones de la microbiota</u></p>	<p>Descenso en ácidos grasos de cadena larga Descenso del metabolismo de butirato y propionato Descenso de la síntesis de aminoácidos Aumento del transporte de aminoácidos Aumento del transporte de sulfatos Aumento del estrés oxidativo Aumento de la secreción de toxinas</p>

Tabla 1. Cambios en el microbioma en pacientes con EII.

TERAPIAS QUE MODIFICAN LA MICROBIOTA

El descubrimiento de las alteraciones en la microbiota en diversas patologías ha desembocado en un creciente interés por aquellas terapias orientadas a la restauración de esta microbiota. Dentro de este grupo se incluyen el propio TMF, el uso de probióticos/prebióticos y antibióticos.

La principal ventaja que aporta el TMF frente a otras formas de manipulación de la microbiota como antibióticos o prebióticos/probióticos, es que este proporciona todo el espectro de microorganismos del donante sano.

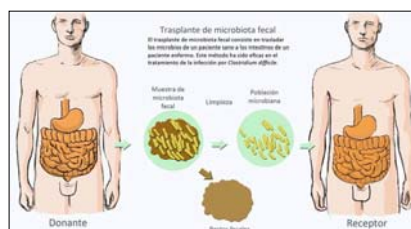
Recientemente “The European FMT Group” ha establecido una serie de recomendaciones mediante la colaboración de 28 expertos procedentes de 10 países diferentes. Estas recomendaciones se refieren a:

- Selección del donante
- Preparación del receptor
- Preparación del material
- Vía de administración

Selección del donante

Entrevista médica y cuestionarios sobre posibles conductas y factores de riesgo de diferentes enfermedades relacionados con:

- trabajo
- viajes
- accidentes
- transfusiones sanguíneas
- tatuajes
- piercings
- acupuntura, etc.



Quedan excluidos:

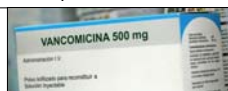
- Patologías intestinales como EII, estreñimiento crónico.
- Tratados con antibióticos en los últimos tres meses
- Tratados con quimioterápicos o inmunosupresores

Preparación del receptor

- No existen evidencias disponibles sobre la utilización de antibióticos como pre-tratamiento antes del TMF en la EII.

▪ Infección por CD:

- tratamiento con **Vancomicina o Fidaxomicina** al menos 3 días antes del trasplante.
- deben ser interrumpidos entre 12 y 48 horas antes del procedimiento.



▪ Trasplante mediante colonoscopia:

- Utilizar una **solución evacuante previa como el polietilenglicol** en la preparación del receptor.



TMF y colitis ulcerosa (CU)

En el metaanálisis reciente realizado por Paramsothy et al. se incluyó un total de 41 estudios. El principal objetivo de la intervención se estableció en alcanzar la remisión clínica. Un total de 24 estudios en la CU fueron incluidos con un total de 307 pacientes, de los cuales un 33% alcanzó la remisión clínica (95% CI = 23–43%).

Original Article

Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis

Sudarshan Paramsothy,^{a,b,c} Ramesh Paramsothy,^d David T. Rubin,^a Michael A. Kamm,^e Nadeem O. Kaakoush,^f Hazel M. Mitchell,^b Natalia Castaño-Rodríguez^b

Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 1180–1199

Inflammatory Bowel Disease Center, University of Chicago Medicine, Chicago, Illinois

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

S. P. Costello^{1,2} | W. Soo¹ | R. V. Bryant^{1,2} | V. Jairath³ | A. L. Hart^{4,5} | J. M. Andrews^{2,6}

Aliment Pharmacol Ther. 2017;46:213–224.

Department of Gastroenterology, The Queen Elizabeth Hospital, Woodville, SA, Australia

En el análisis de 4 ensayos clínicos randomizados con placebo, que incluyen un total de 140 pacientes tratados, se halló una asociación estadísticamente significativa entre el TMF y la remisión clínica en estos pacientes (OR=2.89, 95% IC=1.36-6.13, p=0.006) (Tabla 2)

<u>Ensayo clínico</u>	<u>Pacientes</u>	<u>Control</u>	<u>Volumen</u>	<u>Vía</u>	<u>Nº infusiones</u>	<u>Seguimiento</u>	<u>Respuesta</u>
Moayyedi et al. 2015	75 (38 TMF vs 37 placebo)	Agua	50 mL	Enemas	6 (1 vez/semana)	12 semanas	TMF (9/38, 24%) vs placebo (2/37, 5%) p=0.03 Pearson's χ^2
Rossen et al. 2015	50 (23 TMF vs 25 autólogo)	TMF autólogo	500 mL	Sonda nasoduodenal	2 (A las 3 semanas)	12 semanas	TMF (7/23, 30.4%) Controles (8/25, 20.0%) p=0.051; χ^2
Paramsothy et al. 2017	81 (41 TMF vs 40 placebo)	Suero salino isotónico	150 mL	Enemas	40 (5/semana en 8 semanas)	16 semanas	TMF (11/41, 27%) vs placebo (3/40, 8%) 95% CI 1.1-11.9 p=0,021) RR 3.6
Costello et al. 2017	73 (38 TMF vs 35 autólogo)	TMF autólogo	No descrito	Colonoscopia seguido por enemas	3 (en una semana)	8 semanas	TMF (12/38 32%) vs controles (3/35 9%); p=0.02

Tabla 2. Resumen de las principales características de los ensayos clínicos en CU.

TMF y enfermedad de Crohn (EC)

Paramsothy et al. incluyeron en el metaanálisis diversos estudios con un total de 71 pacientes con EC a los que se les había sometido al TMF. La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica fue del 52% (95% CI=31-72%).

<u>Autor</u>	<u>Año</u>	<u>N</u>	<u>Estudio</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Seguimiento</u>	<u>Resultados</u>
Vemeire S. et al.	2016	14 (6EC)	Ensayo no controlado y prospectivo	Ileocolonoscopia/ Tubo nasoyeyunal	8 semanas	Ninguna MC ²
Vaughn B. et al.	2016	19	Ensayo no controlado y prospectivo	Colonoscopia	26 semanas	15% (11/19) MC ²
Suskind DL et al.	2015	9	Ensayo no controlado y prospectivo	Tubo nasogástrico	12 semanas	5/9 RC ¹
Cui B et al.	2015	30	Ensayo no controlado y prospectivo	Gastroscopia	15 meses	86.7%MC ² ; 76.7% RC ¹

RC¹: Remisión Clínica MC²: Mejoría Clínica

Tabla 3. TMF en la EC.

Los efectos adversos parecen estar más relacionados con la propia técnica que con el trasplante en sí y solamente en casos muy concretos se han encontrado eventos graves. La mayoría de ellos son molestias gastrointestinales como diarrea, distensión o dolor abdominal, flatulencia o fiebre. Además, al no disponer de estudios con seguimiento a largo plazo, no disponemos de datos sobre la eficacia o la durabilidad del TMF en la EII. Los datos disponibles sugieren que la recaída de la enfermedad irremediadamente ocurre, y es por ello que se precisa una terapia que permita mantener los efectos logrados y alcanzados con el TMF.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con EII presentan un patrón de disbiosis y un ambiente proinflamatorio que favorece el desarrollo de dichas patologías.
2. El TMF parece constituir una nueva opción terapéutica eficaz para los pacientes con EII que no consiguen controlar la enfermedad con los tratamientos disponibles.
3. El TMF se ha mostrado más eficaz en los pacientes con colitis ulcerosa que en aquellos con enfermedad de Crohn.
4. Futuros estudios son necesarios para establecer el papel que ocupa el TMF en el algoritmo terapéutico de la EII así como los protocolos sobre el modo de empleo del TMF: vías de administración, recogida y conservación, selección de donantes y pacientes, dosificación y frecuencia, etc.
5. Se han encontrado pocos efectos adversos y de escasa relevancia en el TMF que parecen estar más relacionados con la técnica en sí.
6. No está claro el papel del TMF como terapia de mantenimiento en la EII. La práctica totalidad de los estudios llevados a cabo hasta el momento se centran en su eficacia para alcanzar la remisión.