

MATERIA FECAL: MÁS QUE UN DESECHO

Por: José Guillermo Flores Vázquez

Resumen de investigación del artículo *Fecal Microbiota-based Therapeutics for Recurrent Clostridium difficile*, por Carlucci, C., Petrof, E., & Allen-Vercoe, E.

En la actualidad es común escuchar en el ámbito médico la palabra trasplante, principalmente cuando se trata de fallas orgánicas graves, trastornos inmunológicos o neoplasias. Está comprobado que no es posible realizar el procedimiento con cualquier órgano, por lo que puede resultar que la materia fecal tenga limitaciones como trasplante. A continuación se expondrán el fundamento y resultados de los estudios que se han realizado alrededor de esta posibilidad.

En primera instancia es necesario conocer acerca de la biota habitual intestinal, la cual se define como el conjunto de microorganismos localizados en el tracto gastrointestinal del ser humano, compuesto en su mayoría por bacterias (160 especies), siendo las familias Bacteroidetes y Firmicutes las más abundantes, seguidas por las Actinobacterias y Proteobacterias. Lo anterior se conoce gracias a proyectos “-ómicos” como el Proyecto del Microbioma Humano, el cual nos ha presentado una idea detallada de la biodiversidad existente en nuestro aparato digestivo. No obstante, aún se desconoce detalladamente su función.

Es importante agregar que la ecología humana es la ciencia que estudia la interacción entre los microorganismos y el ambiente interno humano, analizando relaciones tipo microbio-microbio, microbio-hospedero. Esta ciencia ha descubierto que la microbiota intestinal tiene más influencia en la fisiología humana de la que anteriormente se

le atribuía, a tal grado de ganarse el título de “órgano virtual”. Se ha revelado que los microbios intestinales son capaces de producir ácidos grasos de cadena corta (SCFA's) mediante la fermentación, los cuales representan el 10% del requerimiento diario del cuerpo, además de promover la síntesis de vitaminas, regular el metabolismo, el funcionamiento inmunológico y el crecimiento de otros microorganismos, excluyendo a los patógenos.

Variedad de estudios han comprobado que 69 factores influyen en la composición de la flora intestinal, dentro de los cuales se encuentran: los medicamentos, la edad, el sexo, estilo de vida, genética, dieta, la convivencia con animales, entre los más importantes. Alteraciones a este micro-ecosistema están íntimamente relacionadas con la incidencia de enfermedades gastrointestinales y de otros sistemas.

Disbiosis de la flora intestinal

La disbiosis se define como el desequilibrio funcional o en la composición de la microbiota, que puede resultar en una patología. Los principales agentes etiológicos son los antibióticos, tóxicos, dieta inadecuada, intervenciones quirúrgicas y algunas enfermedades. Por ejemplo, los carbohidratos complejos son el sustrato principal para los microorganismos en la producción de SCFAs. Tener una dieta inadecuada con una baja ingesta de carbohidratos complejos cambia el metabolismo bacteriano, lo cual

resulta en la generación de productos tóxicos y pro-inflamatorios. Estas alteraciones promueven el desarrollo de cáncer de colon o enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, no existen marcadores específicos que indiquen un estado de disbiosis intestinal.

Disbiosis en infección por *Clostridium difficile*

Como ejemplo de lo anterior está *Clostridium difficile*, una bacteria Gram positiva, anaerobia y formadora de esporas, cuya principal vía de transmisión es fecal-oral por contacto con personas infectadas. Es el principal agente etiológico de la diarrea adquirida en pacientes hospitalizados y/o asociada a antibióticos, mejor conocida como ICD (infección por *C. difficile*), una de las infecciones asociadas a la atención en salud con mayor prevalencia (Meyer, Espinoza, & Quera, 2014).

La patogenia de ICD se centra en la capacidad de la bacteria de resistir la acidez del estómago por medio de esporas, evitando su eliminación. Al llegar al intestino delgado, la microbiota intestinal normal, las sales biliares secundarias y las bajas concentraciones de carbohidratos impiden que la bacteria en su forma vegetativa se active. No obstante, cuando se rompe el equilibrio y/o estructura de la microbiota intestinal, como en la ingesta no controlada de antibióticos de amplio espectro, se pierden los factores que “suprimen” la virulencia de *C. difficile*,



Figura 1. Pseudomembranas. Placas amarillentas adheridas a una mucosa eritematosa. Su formación se debe a la migración de neutrófilos ante la pérdida de la integridad del epitelio. También se componen de fibrina, mucina y restos celulares (Canales 2010; Huang 2011) (Canales, 2010) (Huang, 2011)

permitiendo que colonice la mucosa del colon, se adhiera a la superficie del epitelio y proliferare (Meyer, Espinoza, & Quera, 2014). (Figura 1)

El cuadro clínico de ICD varía desde una presentación asintomática, diarrea leve, hasta colitis pseudomembranosa y/o megacolon tóxico. Así mismo, el tratamiento depende de la presentación de la enfermedad, utilizando metronidazol o vancomicina oral como tratamiento base. Sin embargo, cuando las infecciones son recurrentes y graves, no permite la recuperación de la biota habitual.

Disbiosis por Colitis Ulcerativa (UC)

Por otro lado, una de las principales manifestaciones de enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) es la colitis ulcerativa, un trastorno crónico, recurrente, inflamatorio e idiopático del colon y recto, cuya prevalencia e incidencia ha aumentado a nivel mundial en la última década. Actualmente la patogenia no es comprendida en su totalidad, pero se ha asociado a respuestas inmunológicas anormales, mal funcionamiento de las mucosas y disbiosis de la flora intestinal, por lo que se considera multifactorial.

A diferencia de la ICD, en la colitis ulcerativa se ha observado una disminución en los microorganismos comensales que promueven la producción de la mucosa intestinal y ácidos grasos de cadena corta. La disminución de ambos factores promueve la inflamación. Por estos motivos existe gran interés en el desarrollo de tratamientos que restauren la microbiota gastrointestinal.

Disbiosis en Obesidad

Otro padecimiento en el cual se observa disbiosis es la obesidad, uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. Se define obesidad como la acumulación excesiva de tejido adiposo que eleva el índice de masa corporal arriba de 30. La patogenia se basa principalmente en la dieta, sin embargo, se ha descubierto que la microbiota intestinal es importante en el procesamiento de los nutrientes y la energía. Estas observaciones abren un panorama distinto en el abordaje de los desórdenes alimenticios y el síndrome metabólico.

No obstante, es complicado relacionar la obesidad con alguna alteración específica

de la flora intestinal, debido a la variabilidad. Algunos estudios han revelado que la relación Firmicutes-Bacteroidetes influye en el desarrollo de la obesidad. Otras investigaciones demostraron mayor predominio de microorganismos productores de SCFA's en individuos delgados y en individuos obesos un incremento de Bacteroidetes y menor producción de SCFA's. Sin embargo, lo anterior aún no se considera marcador definitivo del padecimiento.

6. Modulación del Microbioma intestinal con terapia basada en heces.

Transplante de Microbiota Fecal (TMF)



Figura 2. TMF – Muestra simple de materia fecal que ha sido filtrada y almacenada en jeringas de 60 ml, lista para trasplantarse (Vestal, 2015)

El objetivo de esta alternativa terapéutica es restablecer la biota habitual intestinal mediante el trasplante de heces de un individuo sano a uno enfermo. Este tratamiento se ha realizado con éxito en pacientes con ICD recurrente, con una efectividad del 90%. Los cambios observados incluyen: la restauración de los niveles de SCFAs, perfiles metabólicos muy similares a los del donante y aumento de ácidos biliares secundarios.

Existe gran interés en extender este tratamiento a otras enfermedades como la colitis ulcerativa, sin embargo, no se puede predecir su eficacia por la mayor complejidad de la etiología. Los estudios al respecto han arrojado resultados poco concluyentes.

Adicionalmente, se han realizado algunos estudios aplicando el TMF como tratamiento de la obesidad (Figura 2), realizando trasplantes de microbiota intestinal de roedores obesos a roedores delgados, teniendo como resultado un aumento adiposo en los mamíferos receptores. De igual manera, existe solo un reporte en humanos, donde se observó un aumento en la sensibilidad a la

insulina en pacientes con síndrome metabólico. Estos resultados motivan a redoblar esfuerzos para identificar blancos terapéuticos específicos para la obesidad y síndrome metabólico.

De igual manera existe la terapia de sustitución de heces agregando probióticos, los cuales son preparados que conservan las propiedades estructurales y metabólicas de la flora intestinal. Actualmente este abordaje solo se ha usado para tratar ICDr, observándose una exitosa incorporación de las bacterias a la flora intestinal.

No obstante, el estudio de la eficacia y el mecanismo de acción de ambas terapias requieren mayor investigación.

Regulación de la terapia basada en heces

A pesar de la eficacia y rentabilidad de TMF como tratamiento de ICDr, las regulaciones representan uno de los principales obstáculos para su uso. En algunos países como Inglaterra y Australia, no se considera al TMF como un fármaco, mientras que la FDA, Health Canada y la ANSM de Francia sí lo clasifican como tal. El debate surge de la complejidad de contenido del TMF, que incluye microorganismos vivos, metabolitos microbianos, células del hospedero, partículas de comida, entre otros factores; además de que no presenta los parámetros propios de un fármaco (farmacocinética, farmacodinamia, composición química). La denominación de la terapia es importante porque de esta dependen los procesos de calidad, almacenamiento y distribución.

Actualmente, la FDA y la IDSA (Infectious Disease Society of America) exigen a los bancos de heces examinar a los donantes. De igual manera, se creó un registro nacional de TMF para vigilar la seguridad y los efectos adversos del tratamiento, así como existe el registro de otros tejidos.

Lo anterior habla de una alternativa terapéutica emergente que pronto será rentable y efectiva de la cual aún queda mucho por estudiar en cuanto a su aplicación, no solo en las ICDr, sino en otras patologías gastrointestinales como la colitis ulcerativa e incluso en enfermedades no gastrointestinales como la diabetes o síndrome metabólico, donde podría representar la mejor opción.

Referencias:

- Canales, S. (2010). Colitis pseudomembranosa en atención primaria. SEMERGEN-Medicina de Familia, 36(10), 593-596.
- Carlucci, C., Petrof, E., & Allen-Vercoe, E. (2016). Fecal Microbiota-based Therapeutics for Recurrent Clostridium difficile. EBioMedicine, 37-45.
- Huang, S.-C. (2011). Rectal Prolapse in a Child: An Unusual Presentation of Clostridium difficile-Associated Pseudomembranous Colitis. Pediatrics & Neonatology, 52(2), 110-112.
- Meyer, L., Espinoza, R., & Quera, R. (2014). Infección por Clostridium difficile: EPIDEMIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS. Rev. Med. Clin. Condes, 25(3), 473-484.
- Vestal, R. (2015). Fecal Microbiota Trasplant. Hospital Medicine Clinics, 5(1), 58-70.