

El trasplante de microbiota fecal podría ser efectivo para el tratamiento de pacientes con síndrome del intestino irritable

Faecal microbiota transplantation could be effective to treat patients with irritable bowel syndrome

Comentado de:

El-Salhy M, et al. *Gut*. 2020;69(5):859-867. PMID: 31852769¹

Objetivo

Resolver discrepancias en los hallazgos de otros dos ensayos clínicos que que evaluaron la efectividad de del trasplante de microbiota fecal (TMF) en el tratamiento del síndrome de intestino irritable (SII).

Diseño, lugar y pacientes

El presente fue un ensayo clínico aleatorizado controlado contra placebo (ECCA), doble ciego, de grupos paralelos y realizado en un único centro en Noruega.

Se incluyeron pacientes de 18 a 85 años de edad, reclutados en una clínica ambulatoria, que cumplieron con los criterios de Roma IV para el diagnóstico de SII con síntomas moderados a severos del SII (puntaje ≥ 175 en el sistema de puntuación de gravedad del SII (IBS-SSS, por sus iniciales en inglés). Todos los pacientes habían experimentado síntomas de SII durante un largo periodo (media de 17 años, rango de 9 a 25 años), habían adherido a recomendaciones dietéticas del NICE para el SII sin haber mostrado respuesta y no habían sido tratados con dieta baja en oligo, di, y monosacáridos fermentables o polioles (FODMAP).

Se excluyeron pacientes con enfermedad sistémica, inmunodeficiencia o tratamiento con medicación inmunomoduladora; embarazadas, mujeres planeando un embarazo o en periodo de lactancia; antecedentes de cirugía abdominal, con la excepción de apendicectomía, colecistectomía, cesárea e histerectomía; trastorno psiquiátrico grave, o abuso de alcohol o drogas; uso de probióticos o tratamiento con antibióticos dentro de las ocho semanas previas al ingreso al estudio; y uso de medicamentos para el SII en los tres meses anteriores, con la excepción de polietilenglicol y loperamida.

Intervención

Se reclutó un único "superdonante" de materia fecal, cuya microbiota se analizó utilizando la prueba de disbiosis GA-map, que reveló un índice de disbiosis de 1, que indica normobiosis. El superdonante fue seleccionado teniendo en cuenta criterios de baja probabilidad de disbiosis (individuo no fumador, físicamente activo, nacido por parto natural, alimentado con dieta saludable y libre de uso de antibióticos).

Por su parte los pacientes también aportaron muestras de su propia materia fecal.

Las muestras fecales del superdonante y de los pacientes se mantuvieron congeladas hasta el día del trasplante, momento en el cual se descongelaron, se mezclaron porciones de 30 y 60 g con 40 ml de solución salina estéril y se filtraron.

Los pacientes fueron asignados al azar a recibir placebo (30 g de sus propias heces), 30 g ó 60 g de TMF, en una proporción de 1:1:1, mediante administración a la porción distal duodenal utilizando un endoscopio.

Medición de resultados principales

En las visitas iniciales, los pacientes proporcionaron muestras de materia fecal y se les pidió que completaran una serie de cuestionarios para evaluar síntomas abdominales, fatiga y calidad de

vida. Estos se volvieron a completar a las dos semanas y tres meses después del TMF y fueron devueltos por correo. Se pidió a los pacientes que llevaran un diario para registrar los hábitos intestinales y registrar cualquier evento adverso. Durante la intervención se permitió el uso de polietilenglicol y loperamida como medicación sintomática de rescate, sin embargo no se registró la frecuencia de su uso.

Los síntomas abdominales se evaluaron utilizando el sistema IBS-SSS y los cuestionarios de síntomas de SII de Birmingham (Birmingham IBS-S, por sus iniciales en inglés), la fatiga se midió utilizando la escala de evaluación de la fatiga (FAS, por sus iniciales en inglés), y la calidad de vida se midió utilizando las escalas IBS-QoL y el cuestionario abreviado del índice de dispepsia de Nepean (SF-NDI, por sus iniciales en inglés). A mayor y menor puntaje de IBS-QoL y SFNDI, respectivamente, mejor calidad de vida.

Los pacientes cuya puntuación total de IBS-SSS disminuyó en al menos 50 puntos después del TMF se consideraron respondedores. Por su parte una disminución ≥ 175 puntos en la puntuación total de IBS-SSS, una disminución ≥ 4 puntos en la puntuación de FAS y un aumento ≥ 14 puntos en la puntuación de IBS-QoL, indican mejoras clínicas significativas en síntomas abdominales, fatiga y calidad de vida, respectivamente.

Las respuestas también se analizaron utilizando un criterio de valoración compuesto generado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus iniciales en inglés) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA, por sus iniciales en inglés) (Ver Tabla 1)^{2,3}.

La prueba de disbiosis (GA-map) evalúa más de 300 bacterias en diferentes niveles taxonómicos estratificando el resultado en cinco niveles (índice de disbiosis, [ID] de 1 a 5). Un valor mayor a 2 indica la presencia de disbiosis. Esta prueba también se utilizó para analizar los cambios en el perfil bacteriano intestinal después del TMF, en el que la abundancia bacteriana se cuantificó de -3 a +3, donde 0 representa el valor normal basado en un análisis previo de 297 muestras de sujetos sanos.

El criterio de valoración primario fue una reducción en la puntuación total de IBS-SSS ≥ 50 puntos a los tres meses después del trasplante, mientras que el objetivo secundario fue un cambio del ID y del perfil bacteriano intestinal.

Resultados principales

En total, 200 pacientes fueron evaluados inicialmente para elegibilidad, de los cuales 164 completaron el estudio.

Los resultados principales se resumen en la Tabla 2. En relación con la eficacia, se observaron diferencias significativas en la proporción de respondedores entre los grupos de TMF vs. placebo, así como entre las variantes de dosis de TMF (a mayor dosis, mejora significativa en la respuesta). La respuesta a TMF no difirió entre los subtipos de SII. No se observó una mejora significativa de los índices de disbiosis en los pacientes que recibieron TMF.

Respecto de los efectos adversos, se observó un aumento significativo de dolor abdominal leve intermitente, diarrea o constipación en el grupo de TMF, aunque solo durante los dos primeros días posteriores al procedimiento.



Conclusiones

El TMF es un tratamiento efectivo para los pacientes con SII. Resulta fundamental la selección de un donante adecuado. La

respuesta al TMF se incrementa con la dosis.

Fuente de financiamiento: Helse Fonna y Helse Vest (prestadores de servicios de salud).

Tabla 1. Desenlaces primarios recomendados por la Agencia Europea de Medicamentos para la evaluación de productos medicinales para el tratamiento del síndrome de intestino irritable. Nota: un respondedor debe cumplir los criterios de respuesta en al menos el 50 % de las observaciones. Fuente: Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. CPMP/EWP/785/97 Rev. 1, 2014.

Subtipo de Síndrome de Intestino Irritable	Criterios de respuesta
Predominio de diarrea	Mejora de al menos el 30 % en la puntuación del dolor abdominal y reducción del 50 % en el número de días con al menos una de las heces de consistencia de seis o siete (en la escala de Bristol) en comparación con la línea de base
Predominio de constipación	Reducción de al menos 30 % en la puntuación de dolor abdominal y aumento de al menos un movimiento intestinal espontáneo completo por semana en comparación con la línea de base
Con síntomas mixtos	Al menos 30 % de mejora en la puntuación de dolor abdominal y evaluación global de la escala de eficacia de los dos grados de mejora más altos en una escala de siete puntos, o del grado de mejora más alto en una escala de cinco puntos, en comparación con la línea base.

Tabla 2. Puntajes agrupados de diferentes indicadores de SII, evaluados a tres meses, en pacientes que reciben placebo contra trasplante de microbiota fecal. Notas: TMF: trasplante de microbiota fecal. IBS-SSS: sistema de puntuación de gravedad del SII. FAS: escala de evaluación de la fatiga. IBS-QoL: escala de medición de calidad de vida. **p<0,05; ***p<0,001; ****p<0,0001.

Resultado	Placebo	30g TMF	60g TMF
IBS-SSS	307,0 ±87,1	186,3 ±109,0***	166,8 ±117,9***
FAS	29,8 ±4,6	27,1 ±5,8**	27,0 ±6,3**
IBS-QoL	113,0 ±24,3	131,5 ±21,6***	132,0 ±24,8***
Respondedores (%)	23,6	76,9****	89,1****

Comentario

El SII es un trastorno frecuente en atención primaria y su manejo consiste en un amplio abanico de medidas, desde el reaseguro y la educación, pasando por las diferentes estrategias de modificaciones dietarias (exclusión de alimentos fermentables, restricción de lactosa o gluten, dieta baja en FODMAP, incremento del consumo de fibra), la incorporación de actividad física, y llegando hasta el manejo farmacológico (laxantes, antiespasmódicos, antidiarreicos, rifamixina, antidepresivos) el cual varía dependiendo de los síntomas predominantes, y de las estrategias previamente exitosas o fallidas⁴.

Existen diversos mecanismos fisiopatológicos que se han postulado para explicar el origen del SII. La microbiota intestinal de los pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) difiere de la de los individuos sanos, presentando incluso una baja diversidad bacteriana (disbiosis). Se cree que la disbiosis es uno de los factores que influyen en la etiología del SII, y su restablecimiento es el pilar del argumento en el que se apoya el TMF^{1,4}.

El estudio aquí resumido intenta traer luz sobre un tratamiento hasta el momento controvertido, en el cual al menos cuatro recientes ECCA⁵⁻⁸ han arrojado resultados opuestos y dos recientes metaanálisis que los agruparon no pudieron demostrar diferencias^{9,10}. Respecto del trabajo aquí comentado, estos habían incluido un menor número de pacientes cada uno, utilizaron un número variable de donantes (uno a cuatro), y vías dispares de administración del TMF (cápsulas orales, sonda nasoyeyunal, colonoscopia).

Entre las fortalezas del ensayo resumido destacan un mayor número de pacientes incluidos, con afectación significativa (duración prolongada de la afección, síntomas al menos moderados y mala respuesta al tratamiento inicial con dieta) y una mejor representación de las diferentes variantes clínicas del SII (SII-D, SII-C y SII-M). En cuanto a las debilidades, es importante





señalar las dificultades para extrapolar los resultados al depender la intervención de la selección y material provisto por un único donante, y el tiempo de seguimiento (tres meses), que resulta breve para una enfermedad crónica.

Conclusiones del comentador

El manejo del SII puede resultar frustrante en no pocas ocasiones y son bienvenidas las nuevas opciones de tratamiento. Esta técnica no se inserta aún en el arsenal habitual de tratamientos, y seguramente surgiran más estudios similares que sumen evidencia a los meta-análisis ya realizados para brindar mayor confianza a médicos y pacientes sobre su eventual implementación.

Gabriel Esteban Villalón [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. gabriel.villalon@hospitalitaliano.org.ar]

Villalón G. El trasplante de microbiota fecal podría ser efectivo para el tratamiento de pacientes con síndrome del intestino irritable . *Evid Actual Pract Ambul.* 2020;23(2):e002062. Comentado de: El-Salhy M, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut.* 2020 May;69(5):859-867. PMID: 31852769.

Referencias

1. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut.* 2020;69(5):859–867. Available from: 10.1136/gutjnl-2019-319630.
2. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human use. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome; 2014. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-treatment-irritable-bowel-syndrome-revision-1_en.pdf [Last access: 2020-05-19].
3. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Irritable Bowel Syndrome — Clinical Evaluation of Drugs for Treatment; 2012. Available from: <https://www.fda.gov/media/78622/download> [Last access: 2020-05-19].
4. Wald A. Clinical manifestations and diagnosis of irritable bowel syndrome in adults; 2019. Available from: www.uptodate.com [Last access: 2020-05-20].
5. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(1):17–24. Available from: 10.1016/S2468-1253(17)30338-2.
6. Aroniadis OC, Brandt LJ, Oneto C, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Fecal Microbiota Transplantation Capsules (FMT-C) for the Treatment of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-D). *Gastroenterology.* 2018;154(6):S–154–S–155. Available from: 10.1016/S0016-5085(18)30932-6.
7. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut.* 2018;67(12):2107–2115. Available from: 10.1136/gutjnl-2018-316434.
8. Holvoet T, Joossens M, Jerina B, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome with Predominant Abdominal Bloating: Results from a Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Gastroenterology.* 2018;154(6):S–130. Available from: 10.1016/S0016-5085(18)30860-6.
9. Xu D, Chen VL, Steiner CA, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(7):1043–1050. Available from: 10.14309/ajg.000000000000198.
10. Myneedu K, Deoker A, Schmulson MJ, et al. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(8):1033–1041. Available from: 10.1177/2050640619866990.