

Proyecto **PRODIGGEST**

Protocolos Asistenciales para mejorar la Gestión interdisciplinar
de las enfermedades Digestivas en el ámbito hospitalario



DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN

Francesc Balaguer, Barcelona

Luis Bujanda, San Sebastián

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Miguel Montoro, Huesca

COMITÉ CIENTÍFICO

Ángeles P. Aisa, Marbella

Javier Alcedo, Zaragoza

Joaquín Cubiella, Orense

Silvia Delgado, Barcelona

Valle García, Córdoba

Carlos Guarner, Barcelona

Antonio López Serrano, Valencia

Miguel Minguez, Valencia

Javier Molina, Cáceres

Eva Vaquero, Barcelona

© De los textos 2019 - AEG (Asociación Española de Gastroenterología)

© Diseño y maquetación: Eva Cepeda González

Queda totalmente prohibida la reproducción total o parcial de los datos, textos y fotografías, sin autorización expresa de AEG.

Proyecto **PRODIGGEST**

Trasplante de microbiota fecal por
colonoscopia para el tratamiento de
la infección recurrente por
Clostridium difficile



Responsable del grupo

Ana García García de Paredes

Servicio de Gastroenterología y Hepatología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Colaboradores

Antonio López-Sanromán

Servicio de Gastroenterología y Hepatología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.

José Ramón Foruny Olcina

Servicio de Gastroenterología y Hepatología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Beatriz Peñas García

Servicio de Gastroenterología y Hepatología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Javier Cobo Reinoso

Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Rosa del Campo Moreno

Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Sergio García Fernández

Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Revisor externo

Esther Calbo

Infectóloga
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Mutua de Terrasa.
Terrasa. Barcelona

Secretario de redacción

Miguel Montoro

Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital San Jorge. Huesca.
Coordinador de Docencia y Formación de AEG.

Ámbito de aplicación

Atención primaria

✗ **Atención hospitalaria**

Unicéntrico

✗ **Multicéntrico**

Implica a una única Unidad o Servicio

✗ **Implica a varias Unidades o Servicios**

Actividad a protocolizar

Promoción de la salud

Prevención de la enfermedad

Diagnóstico

✗ **Tratamiento**

Rehabilitación

Cuidados paliativos

Profesionales implicados

✗ **Ámbito médico**

✗ **Enfermería**

Única especialidad

✗ **Múltiples especialidades**

Índice

Definición del problema	4	TABLA 2. CUESTIONARIO PARA EL RECEPTOR	16
Población diana	4	TABLA 3. CALENDARIO DE PRUEBAS DEL RECEPTOR..	19
Criterios de exclusión	4	DONANTE.....	21
Definición de la actividad a realizar.....	4	TABLA 4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL DONANTE.....	21
Fuentes de consulta principales	5	TABLA 5. CUESTIONARIO PARA EL DONANTE.....	23
Documento teórico o conceptual.....	6	PROCEDIMIENTO.....	29
INTRODUCCIÓN	6	FIGURA 1. ESQUEMA DE TMF POR COLONOSCOPIA	33
BREVE RECUERDO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y DE LA HISTORIA DEL TMF	9	Recursos necesarios	34
EL RECEPTOR DEL TMF.....	11	LOCAL	34
EL DONANTE DEL TMF	12	PERSONAL	34
EL PROCEDIMIENTO DEL TMF	13	MATERIAL CLÍNICO-DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO.....	34
EFECTOS ADVERSOS, SEGURIDAD A CORTO Y A LARGO PLAZO DEL TMF	14	RECURSOS ECONÓMICOS.....	34
Documentos operativos	15	APOYO DE OTROS NIVELES ASISTENCIALES	35
RECEPTOR	15	ORGANIZACIÓN Y FUNCIONAMIENTO	35
TABLA 1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL RECEPTOR	15	Sistema de registro	35
		Evaluación del protocolo	36

Bibliografía	36	ANEXO 2. Modelo de consentimiento informado del donante.....	45
Abreviaturas	41	ANEXO 3. Recomendaciones sobre el empleo de antibióticos en pacientes con infección por <i>Clostridium difficile</i> tratada con TMF	49
ANEXO 1. Modelo de consentimiento informado del receptor	42		

Definición del problema

El aumento de la incidencia de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) en las últimas dos décadas ha convertido esta entidad en la principal causa de diarrea nosocomial en países desarrollados. Asimismo está en ascenso la infección adquirida en la comunidad, incluso en grupos de bajo riesgo. La recurrencia de la ICD es frecuente, a menudo difícil de controlar por la elevada tasa de fracaso de las pautas de antibioterapia y se acompaña de una elevada morbimortalidad, de forma que los costes y la carga asistencial asociados a esta infección han crecido notablemente. Por todo ello, la ICD, especialmente la ICD recurrente, constituye un problema de gran relevancia en la práctica clínica habitual en nuestro medio.

El trasplante de microbiota fecal (TMF) se ha posicionado como una de las terapias con mayor interés en este contexto por su seguridad y eficacia de tal forma que las guías de práctica clínica recomiendan esta modalidad terapéutica como el tratamiento de primera elección en casos de recurrencias múltiples de ICD y como alternativa terapéutica en casos de ICD refractaria. El TMF por colonoscopia como tratamiento de ICD recurrente es un procedimiento sencillo y coste-efectivo. Por ello, se recomienda el establecimiento de centros de referencia de TMF para el tratamiento de ICD recurrente. Sin embargo, a día de hoy pocos hospitales ofertan el TMF en su cartera de servicios.

El presente protocolo detalla los pasos a realizar para llevar a cabo el TMF justificados en la información proporcionada por los estudios clínicos disponibles, las recomendaciones de guías de práctica clínica y

la experiencia de los autores, en un intento de promover su implementación en un mayor número de centros para facilitar la accesibilidad de pacientes con ICD recurrente a este tratamiento y dar así respuesta a este creciente problema de salud.

Población diana

- Pacientes adultos con recurrencias múltiples de ICD (a partir de la segunda recurrencia, es decir, tercer episodio de ICD) a pesar de tratamiento adecuado de los episodios previos.
- Podrá considerarse como alternativa terapéutica en pacientes adultos con ICD refractaria.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Población pediátrica.
- Gestación.
- Pacientes con expectativa de vida < 3 meses.

Definición de la actividad a realizar

1. Revisar el procedimiento del TMF y su papel actual en el tratamiento de la ICD.

2. Proporcionar información acerca de las ventajas y limitaciones del TMF mediante colonoscopia.
 3. Desarrollar un protocolo asistencial de TMF mediante colonoscopia que ayude a la implementación de esta modalidad terapéutica en centros que dispongan de los recursos humanos y la dotación tecnológica necesaria para garantizar los estándares de calidad, incluyendo pautas para la identificación de los receptores, selección de los donantes, realización del TMF y seguimiento de los pacientes.
 4. Promover la realización de un registro de casos multicéntrico para evaluar y monitorizar el cumplimiento del protocolo, la efectividad y la seguridad del TMF mediante colonoscopia en ICD recurrente, así como con fines de investigación.
 5. Impulsar el estudio del papel del TMF en indicaciones distintas de ICD a partir de la experiencia obtenida de la implementación de programas de TMF para ICD.
-
- ## Fuentes de consulta principales
1. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis treatment and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478-98.
 2. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66:e1-e48.
 3. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Sartokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017;66:569-80.
 4. Borody TJ, Paramsothy S, Agrawal G. Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15:337.
 5. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:1044-9.
 6. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: Techniques indications and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2013;78:240-9.
 7. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2011;53:994-1002.
 8. Sha S, Li ang J, Chen M, Xu B, Liang C, Wei N, et al. Systematic review faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1003-32.

9. Rossen NG, MacDonald JK, de Vries EM, D'Haens GR, de Vos WM, Zoetendal EG, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015;21:5359-71.
10. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407-15.
11. García García de Paredes A, Rodríguez de Santiago E, Aguilera Castro L, Ferre Aracil C, López Sanromán A. Fecal microbiota transplantation. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38:123-34.

Documento teórico o conceptual

INTRODUCCIÓN

Clostridium difficile (CD) es un bacilo Gram positivo, anaeróbico, productor de toxinas (A y B) que causan colitis en personas susceptibles y con transmisión fecal-oral a través de esporas. CD coloniza el intestino grueso humano y su espectro de afectación va desde portadores asintomáticos (hasta el 15% de adultos sanos, pudiendo llegar hasta el 84% en niños¹) hasta casos de colitis fulminante.

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) se define por la presencia de diarrea aguda y documentación microbiológica de CD toxigénico o de sus toxinas¹. La ICD se describió como una causa frecuente de diarrea asociada a antibioterapia en 1978². Sin embargo, ha sido en los

últimos veinte años cuando el aumento en su incidencia ha convertido esta entidad en la principal causa de diarrea infecciosa nosocomial en nuestro medio, con una incidencia media en Europa de aproximadamente 5 episodios por 10 000 días de estancia hospitalaria³. La infección adquirida en la comunidad, incluso en grupos de bajo riesgo, también está aumentando^{1,4,5} y representa hasta un tercio de los casos⁶. El principal factor de riesgo de ICD es el uso de antibióticos (especialmente fluoroquinolonas, cefalosporinas, ampicilina y amoxicilina; aunque prácticamente todos los antibióticos se han asociado con ICD)⁷. Otro de los principales factores de riesgo para adquirir la infección es la edad avanzada, siendo el riesgo de infección en mayores de 65 años 20 veces mayor que en jóvenes⁸. La hospitalización, la estancia en instituciones, la inmunosupresión, las neoplasias y su tratamiento, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el trasplante de órganos sólidos y el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) son también factores de riesgo establecidos de ICD^{1,9,10}.

La revisión detallada del diagnóstico y manejo global de la ICD escapa del ámbito editorial de este protocolo y puede consultarse en las guías de práctica clínica del *American College of Gastroenterology*¹ o en las guías de *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recientemente publicadas¹¹. Para la confirmación diagnóstica se emplean distintas pruebas microbiológicas (detección de glutamato deshidrogenasa (GDH) en heces, detección de toxina en heces, amplificación de ácidos nucleicos, pruebas basadas en biología molecular, cultivo convencional, etc.) y se establecen algoritmos diagnósticos que pueden variar en los distintos centros que persiguen finalmente la demostración de CD toxigénico¹¹. El siguiente cuadro resume las definiciones actualizadas relativas a ICD^{1,11,12}:

ICD LEVE-MODERADA

Leucocitosis con un recuento de glóbulos blancos de $\leq 15\,000$ células/ml y un nivel de creatinina sérica $< 1,5$ mg/dL.

ICD GRAVE

Leucocitosis con un recuento de glóbulos blancos de $\geq 15\,000$ células/mL o un nivel de creatinina sérica $> 1,5$ mg/dL.

ICD GRAVE-COMPLICADA O FULMINANTE

Hipotensión o *shock*, íleo, megacolon.

ICD refractaria

ICD que no responde al tratamiento antimicrobiano, es decir, persistencia de la diarrea con toxina CD positiva o con toxina negativa en ausencia de otras posibles causas de diarrea (síndrome de intestino irritable [SII], EII, diarrea asociada a antibióticos no ICD, etc.).

ICD recurrente

ICD que recurre dentro de las 8 semanas posteriores al inicio de un episodio previo, siempre que los síntomas del episodio anterior se resolvieran una vez finalizado el tratamiento inicial. No es posible distinguir entre recurrencia por recaída (reaparición de los síntomas de una ICD ya presente) de la recurrencia debida a reinfección.

A continuación, se resumen las pautas de tratamiento para ICD según las guías de IDSA actualizadas en 2018¹¹:

EPISODIO INICIAL

Leve-moderado

- Vancomicina 125 mg vía oral cada 6 horas durante 10 días, o
- Fidaxomicina 200 mg vía oral cada 12 horas durante 10 días.

**De forma alternativa, si vancomicina y fidaxomicina están contraindicadas o no están disponibles puede emplearse metronidazol 500 mg vía oral cada 8 horas durante 10 días.*

Grave no complicado

- Vancomicina 125 mg vía oral cada 6 horas durante 10 días, o
- Fidaxomicina 200 mg vía oral cada 12 horas durante 10 días.

Grave complicado

- Vancomicina 125 mg vía oral cada 6 horas durante 10 días, o
- Fidaxomicina 200 mg vía oral cada 12 horas durante 10 días.

En presencia de íleo considerar añadir al tratamiento vancomicina por vía rectal (vancomicina 500 mg en 100 mL de suero salino fisiológico (SSF)

cada 6 horas como enema de retención). Se recomienda añadir metronidazol 500 mg cada 8 horas intravenoso asociado a la vancomicina.

PRIMERA RECURRENCIA (SEGUNDO EPISODIO)

- Si se empleó metronidazol en el primer episodio: vancomicina 125 mg vía oral cada 6 horas durante 10 días.
- Si se empleó vancomicina o fidaxomicina en el primer episodio: fidaxomicina 200 mg vía oral cada 12 horas durante 10 días o pauta de vancomicina prolongada (125 mg vía oral cada 6 horas durante 10-14 días, posteriormente 125 mg cada 12 horas durante una semana, posteriormente una vez al día durante una semana y finalmente una dosis de 125 mg cada 2 o 3 días durante 2-8 semanas).

SEGUNDA RECURRENCIA (TERCER EPISODIO) Y SIGUIENTES EPISODIOS

- Pauta de vancomicina prolongada (125 mg vía oral cada 6 horas durante 10-14 días, posteriormente 125 mg cada 12 horas durante una semana, posteriormente una vez al día durante una semana

y finalmente una dosis de 125 mg cada 2 o 3 días durante 2-8 semanas), o

- Vancomicina 125 mg cada 6 horas vía oral durante 10 días seguido de rifaximina 400 mg cada 8 horas durante 20 días, o
- Fidaxomicina 200 mg cada 12 horas vía oral 10 días, o
- TMF (≥ 2 recurrencias).

**Nota: de forma posterior a la elaboración de las guías IDSA 11 se publicaron los resultados dos ensayos clínicos MODIFY I y MODIFY II que demostraron la eficacia de bezloxumab (un anticuerpo monoclonal contra la toxina B de CD) para la prevención de la recurrencia de la ICD¹³. Asimismo, de forma posterior a la publicación de las guías IDSA se publicaron los resultados del ensayo clínico EXTEND que demostró la eficacia de la fidaxomicina en pulsos¹⁴.*

El tratamiento de la ICD se basa fundamentalmente en la retirada del antibiótico que el paciente estuviera tomando (si es posible suspenderlo) y el empleo de vancomicina. Sin embargo, en los últimos años se ha producido un aumento de los fracasos terapéuticos con vancomicina e incluso con fidaxomicina, con un preocupante número de casos recurrentes, de forma que un 15-30% de los pacientes presentan un nuevo episodio de ICD en los tres meses siguientes pese a haber

recibido un tratamiento correcto. Por otro lado, el riesgo de un nuevo episodio tras una primera recurrencia se eleva al 65%¹⁵. Además, la recurrencia puede conducir a una progresión de la enfermedad y es más frecuente que se presente como una infección grave y con mayor mortalidad que en el primer episodio¹⁶. Por ello, la infección recurrente puede convertirse en un auténtico reto terapéutico, cuyos costes (derivados fundamentalmente de la prolongación de la estan-

cia hospitalaria, reingresos y tratamiento) y carga asistencial están en aumento¹⁷. El coste anual estimado en Estados Unidos de 3.200 millones de dólares anuales¹.

En la práctica clínica no es posible diferenciar si las recurrencias son recidivas de la misma infección o si se trata de reinfecciones¹². La recurrencia de la enfermedad depende esencialmente de tres factores: la falta de erradicación de las esporas, una respuesta inmune deficiente del paciente y la persistencia de la alteración de la microbiota intestinal⁷.

La efectividad del tratamiento antibiótico disminuye con cada recurrencia ya que los antibióticos no corrigen las alteraciones subyacentes de la microbiota entérica que parecen perpetuar la recurrencia de la ICD. En este punto cobra importancia el TMF. Desde 1958 se han comunicado más de 1000 casos de ICD tratada con TMF con una tasa de curación mayor del 80%¹⁸. El TMF no solo erradica la ICD sino que repone los microorganismos deficientes restableciendo el equilibrio y la diversidad bacteriana¹⁹. Las guías más recientes de manejo de ICD^{1, 11} así como el reciente Consenso Europeo sobre TMF en práctica clínica¹² recomiendan el TMF como tratamiento de pacientes adultos o pediátricos con una ICD recurrente –a partir de la 2ª recurrencia– con independencia de la gravedad, y como alternativa terapéutica en la ICD refractaria.

BREVE RECUERDO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y DE LA HISTORIA DEL TMF

La microbiota humana es el conjunto de microorganismos que viven de forma simbiote en las superficies (piel y mucosas) de nuestro or-

ganismo, y está compuesta por aproximadamente 10^{14} bacterias, arqueas, virus, hongos y parásitos que principalmente se localizan en el tracto gastrointestinal. La densidad microbiana va aumentando progresivamente a lo largo del tubo digestivo humano siendo el colon la región con mayor densidad (10^{12} células/mL) y variedad de microorganismos²⁰. La complejidad de la microbiota intestinal, que supone aproximadamente un kilogramo del peso de un adulto sano²¹, se ve reflejada, por ejemplo, en el hecho de que los genes albergados en ella son 150 veces más numerosos que los del propio genoma humano²². Se estima que la microbiota intestinal participa en incontables funciones homeostáticas y de desarrollo entre las que destacan la protección frente a la colonización por patógenos, el control de la proliferación y la diferenciación de células epiteliales, la inmunomodulación y la nutrición y el metabolismo entre otras^{23, 24}. La microbiota intestinal del adulto es relativamente estable dentro de un individuo, aunque puede verse afectada por distintos factores entre los que destacan la dieta, las infecciones intestinales o el uso de antibióticos. Para mantener el estado de salud de un individuo es necesario un complejo equilibrio entre las bacterias que conviven en el aparato digestivo. El desequilibrio y la pérdida de la diversidad de la microbiota intestinal parece desempeñar un papel importante en la aparición de distintas patologías y se ha relacionado con múltiples enfermedades de naturaleza infecciosa, metabólica y autoinmune. En este sentido, el desequilibrio en la microbiota conduce a la pérdida de la resistencia frente a la colonización intestinal por patógenos y a la proliferación de bacterias causantes de enfermedad como CD⁷. Los componentes de la microbiota intestinal que protegen frente a CD no están claramente establecidos, pero parece que la disminución en la diversidad microbiológica y el

descenso de microorganismos pertenecientes a los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (los más abundantes en el colon de individuos sanos) favorecen la ICD^{25,26}.

La manipulación de la microbiota intestinal mediante el empleo de material fecal para tratar distintos padecimientos en seres humanos se remonta al menos al siglo IV en la época de la China Imperial²⁷, aunque ha sido en los últimos diez años cuando el interés y la actividad investigadora en este campo se han multiplicado de forma exponencial. El TMF como lo conocemos hoy día se remonta a 1958 cuando se publicó la experiencia de Eiseman et al., quienes describieron una serie de cuatro casos de colitis pseudomembranosa tratados mediante enemas de material fecal²⁸. El TMF consiste en la introducción de una suspensión de materia fecal, debidamente procesada y preparada, procedente de un donante sano en el tracto gastrointestinal de otro individuo con el fin de manipular e inducir cambios estables en las características de la microbiota del receptor, restaurando su diversidad y equilibrio y contribuyendo de este modo al tratamiento de alguna patología concreta asociada a alteraciones en la microbiota²⁴. Disponemos de estudios que detallan la composición de la microbiota de un paciente antes y después del TMF que muestran los cambios que se producen en la misma y su estabilidad a largo plazo^{19,29}.

La principal indicación de TMF (la más documentada en la literatura y la única recogida actualmente en las guías de práctica clínica) es la ICD recurrente. A pesar de la heterogeneidad de los trabajos publicados en cuanto a la vía de administración, la preparación de las heces o el volumen de infusión entre otros, la amplia evidencia disponible (incluyendo ensayos clínicos y metaanálisis de revisiones sistemáticas)

avala la eficacia y seguridad del TMF en ICD recurrente¹² con una tasa de curación por encima del 80-90%^{18,19,30-31}. Además, la resolución de la diarrea por ICD tras la realización de TMF es en general rápida, habitualmente en las primeras 24-48 horas tras el procedimiento³⁴. Disponemos también de estudios de coste-efectividad que evalúan el TMF en ICD recurrente desde un punto de vista económico y que avalan su eficiencia^{35,36}.

El TMF se ha empleado también en ICD en otros contextos como en casos de infección refractaria. En una revisión sistemática reciente se recogen siete estudios sin grupo control que evaluaron el TMF en infección refractaria con tasas de éxito en torno al 55%³³, por lo que aunque no disponemos de ensayos clínicos en esta indicación, el TMF puede plantearse como alternativa terapéutica en ICD refractaria¹². Por el momento existe poca evidencia sobre el uso de TMF en pacientes con ICD en el primer episodio¹², aunque algunos grupos sugieren que su utilización en casos de ICD grave podría reducir la mortalidad³⁷.

El TMF se ha empleado como tratamiento de otras muchas patologías tanto digestivas (EII, SII, estreñimiento crónico...) como extradigestivas: (síndrome metabólico, diabetes mellitus, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, etc.)²⁶. Aunque a día de hoy solo disponemos de casos aislados o estudios con resultados dispares de TMF en indicaciones distintas a la ICD, no cabe duda de que la creciente evidencia disponible acerca de la interacción entre la microbiota intestinal y el sistema inmune, nervioso y metabólico del ser humano, junto con la sencillez, seguridad y bajo coste del TMF irán abriendo camino a la investigación de su aplicación en otras indicaciones.

EL RECEPTOR DEL TMF

Se considera candidato potencial para TMF a cualquier paciente con ICD recurrente (a partir de la segunda recurrencia, es decir, tercer episodio) confirmada microbiológicamente, independientemente de la gravedad del cuadro, a pesar de tratamiento adecuado de los episodios previos. Se recomienda la valoración de los posibles candidatos por expertos con amplia experiencia en ICD. No es infrecuente el sobrediagnóstico, la interpretación errónea de las pruebas de laboratorio o el empleo de tratamientos incorrectos. Un estudio reciente demostró que hasta el 25% de los pacientes remitidos por presunta ICD a un centro de referencia tras ser reevaluados no se confirmaba el diagnóstico de ICD³⁸. Los receptores de TMF suelen ser pacientes de edad avanzada, frágiles y con comorbilidades que deben tenerse en cuenta, aunque es poco frecuente que éstas impidan llevar a cabo el procedimiento. No existe un consenso de los criterios de exclusión entre los distintos centros que realizan TMF. En los primeros estudios se desestimaban pacientes inmunosuprimidos^{15,19}. Sin embargo, un estudio reciente que incluyó pacientes inmunocomprometidos (con tratamiento quimioterápico, trasplante de órganos sólidos y pacientes con EII tratados con inmunosupresores) no encontró complicaciones infecciosas atribuibles al TMF³⁹. Por ello, en principio el TMF se considera seguro en pacientes inmunocomprometidos y el Consenso Europeo de TMF no excluye a estos pacientes como receptores de TMF¹². Por otra parte, se ha realizado TMF en edad pediátrica sin incidencias, y las guías más recientes recogen el TMF como tratamiento de ICD recurrente en niños¹¹. En el presente protocolo se ha considerado la población pediátrica como criterio de exclusión por estar dirigido a profesionales que atienden adultos en el ámbito de una Asociación de

Gastroenterología en el paciente adulto. Respecto a pacientes gestantes las guías no mencionan a este grupo de pacientes y en la mayoría de estudios la gestación es un criterio de exclusión. Aunque disponemos de casos clínicos con buenos resultados en cuanto a seguridad y efectividad⁴⁰, probablemente a día de hoy la realización de TMF durante el embarazo deba individualizarse. Dentro de que la mayoría de potenciales candidatos para TMF en ICD recurrente son pacientes añosos y a menudo con comorbilidad grave, los pacientes seleccionados para TMF deben tener una esperanza de vida de al menos 3 meses según recomendaciones de expertos⁴¹.

Los potenciales receptores de TMF son detectados en distintos servicios (fundamentalmente Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas y Gastroenterología, pero pueden proceder de cualquier servicio del hospital) y una vez detectados deben derivarse a la consulta de Gastroenterología que centraliza el TMF para coordinar el proceso. Si el paciente cumple los criterios de inclusión y se confirma la ausencia de criterios de exclusión se inicia el estudio. Se ha de realizar un cuestionario así como estudios en sangre y en heces (detallados más adelante) fundamentalmente para descartar la presencia de infecciones pretrasplante. Una vez confirmada la idoneidad del receptor, se inicia el proceso de selección del donante.

Tras el TMF se realiza un seguimiento clínico y analítico periódico del receptor para valorar la evolución postrasplante, constatar el éxito del TMF (definido como la desaparición de la diarrea en las 8 semanas posteriores al procedimiento; no se recomienda la realización de test diagnósticos de CD para confirmar curación ya que éstos pueden seguir siendo positivos tras la resolución de los síntomas¹), así como

para vigilar, documentar y notificar la aparición de posibles complicaciones o efectos adversos. El seguimiento clínico y analítico sugerido se detalla en la sección de documentos operativos. La aceptación del TMF por parte de los pacientes es buena, de forma que el 97% de los pacientes tratados con TMF por ICD recurrente estarían dispuestos a tratarse de nuevo con TMF en el futuro si lo volviesen a necesitar y hasta el 53% elegiría el TMF como primera opción de tratamiento antes que los antibióticos¹⁸.

EL DONANTE DEL TMF

Existen distintos tipos de donante según su relación con el receptor: parientes consanguíneos, individuos con contacto íntimo con el paciente (pareja y otros convivientes) o voluntarios sanos sin relación con el receptor. Aunque es posible que existan donantes más idóneos que otros cuya microbiota se asocie a mejores resultados, a día de hoy no disponemos de criterios que permitan establecer cuál es el donante óptimo³¹. Para el TMF en ICD pueden seleccionarse donantes relacionados o no relacionados con el receptor ya que no parece influir en el resultado³¹ no obstante carecemos de ensayos clínicos específicamente diseñados para comparar distintos tipos de donantes¹². La falta de barrera inmunológica en el TMF permite disponer *a priori* de un número ilimitado de donantes. Sin embargo, es importante establecer unos criterios de exclusión estrictos para garantizar la seguridad del receptor. La selección del donante tiene como objetivo prevenir la aparición de efectos adversos en el receptor secundarios al trasplante y para ello se ha de llevar a cabo una minuciosa evaluación de los candidatos a donación para minimizar la transmisión de patologías conocidas o potenciales. Este proceso de selección no está

estandarizado, con pequeñas variaciones en función del protocolo del estudio que se consulte⁴¹. En todos ellos, sin embargo, se remarca la importancia de la entrevista con el donante para la realización de una anamnesis detallada y la entrega de cuestionarios sobre salud, enfermedad y hábitos de vida para identificar factores de riesgo. Además, deben hacerse pruebas en sangre fundamentales para identificar la presencia de enfermedades infecciosas potencialmente transmisibles al receptor de forma similar al cribado requerido para un trasplante de órganos, añadiendo un análisis exhaustivo de las heces para garantizar al máximo la seguridad del receptor. Los estudios en sangre y en heces para el receptor que se proponen en este protocolo, basados fundamentalmente en las recomendaciones del Consenso Europeo, se detallan en la sección de documentos operativos. Para reducir el riesgo de comorbilidades se suelen preferir donantes de menos de 60-65 años¹². El resto de criterios de exclusión del donante se basan en las recomendaciones establecidas para la selección de donantes de tejidos vivos a las que se añaden criterios de exclusión específicos relacionados con la presencia de trastornos gastrointestinales y fármacos que pueden alterar la microbiota intestinal¹².

El servicio de Gastroenterología es el responsable del estudio ambulatorio de los potenciales donantes desde la consulta que centraliza el TMF. Una vez descartada la presencia de criterios de exclusión y firmado el consentimiento informado del donante, se procede a realizar una anamnesis general, exploración clínica y un cuestionario específicamente diseñado. Si tras la evaluación inicial no existen contraindicaciones, se obtienen muestras de sangre y heces. El estudio predonación debe realizarse como máximo 4 semanas antes de la donación según recomendaciones de expertos¹². Se ha de indicar al donante

que si cambia su situación clínica o epidemiológica de forma relevante en el tiempo transcurrido entre la realización de la entrevista y el estudio de cribado hasta el día del procedimiento debe avisar al médico responsable del TMF. La frecuencia con la que debe repetirse el cribado del donante habitual tampoco está establecida, se ha propuesto un intervalo cada 3-4 meses⁴¹. Inicialmente, de forma práctica, se buscará un donante relacionado con el receptor (emparentado o conviviente). En ausencia de donante relacionado se buscará un donante no relacionado con el paciente.

EL PROCEDIMIENTO DEL TMF

El TMF consiste en la introducción de una muestra de heces procesada de un donante sano (tras una selección minuciosa y protocolizada del mismo para garantizar la seguridad del proceso) en el tracto gastrointestinal de un paciente con ICD recurrente. A día de hoy no existe un protocolo validado y universalmente aceptado para llevar a cabo el TMF.

En la mayoría de los estudios de la literatura se han empleado heces frescas. Sin embargo, es importante conocer que se ha demostrado que se pueden almacenar las muestras congeladas a -80°C hasta 6 meses sin que pierdan su viabilidad⁴² y que el rendimiento del material fecal congelado es similar al de las muestras frescas⁴³. El desarrollo de TMF basado en muestras congeladas es la base para la creación de bancos de heces.

Se han utilizado distintas vías para la infusión de la muestra procesada de heces de donante. Hasta 1989 los enemas de retención constituían la ruta de administración más empleada. En 1991 se utilizó la vía

duodenal por primera vez y en 2000 la colonoscopia¹. La vía digestiva alta (nasogástrica, nasoduodenal, nasoyeyunal) ha demostrado su eficacia en distintos estudios¹⁹. Como desventajas, podría presentar una menor aceptación por parte del paciente y un potencial riesgo de broncoaspiración. Aunque se podría especular con una teórica menor efectividad de la administración de la suspensión vía enemas por alcanzar solo hasta el ángulo esplénico lo cierto es que numerosos casos publicados reflejan buenos resultados de esta vía³¹. La colonoscopia ofrece ciertas ventajas además de administrar la suspensión a lo largo de todo el colon, tales como permitir la visualización directa de la mucosa del colon para valorar la gravedad de la enfermedad y para excluir patología coexistente. Es importante reseñar que se deben extremar las precauciones durante la colonoscopia, especialmente en pacientes con ICD grave, por el riesgo de perforación. Aunque la ruta óptima de administración del TMF no está claramente establecida, la colonoscopia es la vía más empleada¹⁸ y la que se ha asociado a tasas de éxito más elevadas⁴⁴. Por ello, y por los resultados favorables de seguridad y efectividad del TMF por esta vía en la primera serie de casos publicada en nuestro medio³⁴, se ha optado por esta vía de administración en el presente protocolo. Es muy probable que la administración por vía colonoscópica deba considerarse el «patrón oro» en los diseños experimentales.

Aunque los resultados de los estudios muestran que, en la mayoría de los casos, una única administración es suficiente para lograr la curación de la ICD recurrente^{18,30}, no existe evidencia suficiente para establecer el número o la frecuencia de TMF necesarios para alcanzar el éxito terapéutico. En una revisión sistemática reciente el número de TMF por paciente osciló entre 1 y 10, siendo la causa más frecuente para la re-

petición del procedimiento la recurrencia de la infección⁴⁵. En caso de fracaso terapéutico de un primer TMF o de recurrencia de la infección tras el TMF puede repetirse el procedimiento con seguridad, alcanzando la curación en la mayoría de los casos^{12,34}. Se ha descrito que en ICD en pacientes con EII⁴⁶, en pacientes con ICD grave especialmente en presencia de pseudomembranas⁴⁷, así como en casos en los que se administre la solución fecal solo en colon izquierdo (vía enema o vía colonoscopia)³⁴, puede ser necesaria la administración de infusiones adicionales para lograr la correcta erradicación de la infección. En caso de fracaso terapéutico tras varias infusiones debe plantearse cambiar de donante¹².

EFFECTOS ADVERSOS, SEGURIDAD A CORTO Y A LARGO PLAZO DEL TMF

Los efectos secundarios notificados han sido escasos, leves y autolimitados. En los primeros días tras el trasplante es habitual la aparición de fiebre transitoria y síntomas digestivos como flatulencia, dolor abdominal, diarrea y estreñimiento^{19,46}. Por otra parte, pueden producirse complicaciones propias de la vía de administración (de la colonoscopia o de la sedación)³⁹, si bien en términos generales se trata de un procedimiento bien tolerado y seguro para el receptor. Hasta la fecha, no se han comunicado problemas de salud graves y los casos de fallecimiento reportados se han relacionado con la comorbilidad que suelen padecer los receptores³⁴, sin haber ningún fallecimiento

con relación causal directa con el TMF notificado en los más de 1.900 casos publicados de TMF en ICD recurrente¹¹. Además, el TMF se ha empleado en otras situaciones clínicas con éxito variable pero siempre con los mismos datos de seguridad. Aunque a corto plazo el TMF presenta efectos adversos escasos y leves, la información disponible a largo plazo es más limitada. En teoría, es posible transmitir rasgos de microbiota potencialmente dañinos, que pueden no ser aparentes durante décadas.

Una de las principales preocupaciones es la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no detectados o no identificables. Se han comunicado casos de posible transmisión de infección por *Norovirus*⁴⁸. Es importante por tanto insistir en la relevancia de un correcto cribado del donante para prevenir la transmisión de infecciones. Por otra parte, la modificación no selectiva de la microbiota podría favorecer la aparición de patología de naturaleza inflamatoria, autoinmune, metabólica, neoplásica e incluso neuropsiquiátrica que hoy desconocemos, siendo por tanto crucial la creación de registros que recojan el seguimiento a largo plazo de estos pacientes. Se han notificado casos de desarrollo de enfermedad de Sjögren, artritis reumatoide o púrpura trombocitopénica idiopática entre otros⁴⁹. Estos potenciales riesgos a largo plazo no deben nublar la concepción del TMF como un tratamiento efectivo y seguro a corto plazo, con una relación riesgo-beneficio claramente favorable.

Documentos operativos

RECEPTOR

TABLA 1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL RECEPTOR

Criterios de inclusión

1. Infección por *Clostridium difficile* recurrente (a partir de la segunda recurrencia, es decir, tercer episodio) a pesar de tratamiento adecuado de los episodios previos, o
Infección por *Clostridium difficile* refractaria a tratamiento médico
2. Firma del consentimiento informado por el paciente o su representante legal (Anexo 1. Modelo de consentimiento informado para el receptor)

Criterios de exclusión

1. Población pediátrica
2. Gestación
3. Pacientes con expectativa de vida < 3 meses

TABLA 2. CUESTIONARIO PARA EL RECEPTOR

ICD actual

Número de deposiciones al día

Características de las deposiciones

Criterios de gravedad

- Leve-moderada
- Grave
- Grave con complicaciones

Síntomas

- Dolor abdominal
- Náuseas
- Vómitos...

ICD previos

Número

1 2 3 4 5 6

Criterios de gravedad

- Leve-moderada
- Grave
- Grave con complicaciones

Tratamiento recibido



TABLA 2. CUESTIONARIO PARA EL RECEPTOR (CONTINUACIÓN)

Peso

Talla

IMC

Constantes vitales

- Tensión arterial
- Frecuencia cardíaca
- Temperatura axilar
- Frecuencia respiratoria
- Saturación de O₂

Exploración física completa

Antecedentes médicos

Antecedentes quirúrgicos

Historia de vacunaciones

Hábitos tóxicos

Hábitos sexuales

Conductas de riesgo

Alergias

- Fármacos
- Neumoalérgenos
- Alimentos
- Otros



TABLA 2. CUESTIONARIO PARA EL RECEPTOR (CONTINUACIÓN)

Viajes recientes (país, región rural o urbana, tiempo de estancia, etc.)

Transfusiones previas, trasplantes previos

Embarazos previos

Tratamiento médico habitual y esporádico en los últimos 3 meses

Hábitos dietéticos reseñables (dieta sin gluten, vegetariano...)

Antecedentes familiares (cáncer colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal...)

Lactancia materna

TABLA 3. CALENDARIO SUGERIDO DE PRUEBAS DEL RECEPTOR

	PreTMF	+1 día	+3 día	+7 día	+14 día	+28 día	2° mes	3° mes	6° mes	Anual
Entrevista ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bioquímica ²	X	X		X		X		X	X	X
Hemograma	X	X		X		X		X	X	X
Hemostasia	X	X		X		X		X	X	X
Proteinograma e inmunoglobulinas	X					X		X	X	X
Gasometría venosa ³	X	X	X							
PCR ⁴	X	X		X		X		X		
Procalcitonina	X	X	X							
Perfil lipídico ⁵	X					X		X	X	X
Hemoglobina glicada ⁶	X							X	X	X
Serología ⁷	X								X	
Heces ⁸	X					X			X	X

1. Presencial o telefónica.

2. Incluir perfil hepático, albúmina, ácido úrico.

3. Incluir lactato.

4. PCR: proteína C reactiva.



TABLA 3. CALENDARIO DE PRUEBAS DEL RECEPTOR (CONTINUACIÓN)

5. Perfil lipídico: HDL, LDL, colesterol total y triglicéridos.

6. Sólo en pacientes diabéticos.

7. Serología:

- VIH: ELISA antiVIH y carga viral (PCR).
- Hepatitis B: antígeno de superficie (AgHBs), anticuerpo del core (AcHBc IgG e IgM), anticuerpo de superficie (AcHBs), valorar carga viral*.
- Hepatitis C: ELISA antiVHC, valorar carga viral*.
- Hepatitis A: IgM e IgG.
- Hepatitis E: IgM e IgG.
- Sífilis: RPR y FTA-ABS.
- Citomegalovirus: IgM e IgG.
- Virus Epstein Barr: IgG.
- Conservar un suero de archivo (motivos médico-legales).

8. Heces:

- *Clostridium difficile*: GDH y si positivo confirmar con la realización de Toxinas A y B y de cultivo.
- Coprocultivo
- Calprotectina

* En pacientes inmunocomprometidos considerar la realización de carga viral por la posibilidad de falsos negativos en la determinación de anticuerpos.

DONANTE

TABLA 4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL DONANTE

Criterios de inclusión

- Firma del consentimiento informado. (Anexo 2. Modelo de consentimiento informado para el receptor)
- Edad: 18-65 años
- IMC: 18-30 Kg/m²
- Buen estado general de salud

Criterios de exclusión

a) Infecciosos

- Infección sistémica no controlada en el momento de la donación
- Antecedente de infección o exposición a VIH, hepatitis B o hepatitis C, sífilis, HTLV, malaria o tuberculosis
- Contactos o conductas sexuales de riesgo en los últimos 12 meses
- Consumidor de drogas ilícitas
- Trasplante previo de órganos o tejidos
- Transfusión de productos hematológicos en los últimos 12 meses
- Tatuajes, piercings, acupuntura o pinchazo accidental con aguja en los últimos 6 meses
- Factores de riesgo de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
- Infección reciente por microorganismos gastrointestinales (Rotavirus, Giardia lamblia , etc)
- Viajes en los últimos 6 meses a países tropicales con enfermedades diarreicas endémicas o de alto riesgo de diarrea del viajero
- Vacunación en los últimos 6 meses con vacunas de virus vivos atenuados
- Personal sanitario o trabajadores de hospitales e instituciones sanitarias (riesgo de transmisión de microorganismos multirresistentes)
- Trabajo con animales (para evitar el riesgo de transmisión de zoonosis)



TABLA 4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL DONANTE (CONTINUACIÓN)

b) Comorbilidades gastrointestinales

- EII
- SII, estreñimiento crónico funcional o diarrea crónica funcional (según ROMA IV)
- Enfermedad celiaca y otros trastornos digestivos crónicos
- Antecedente o alto riesgo para cáncer gastrointestinal o poliposis
- Diarrea, sangre en heces, dolor abdominal u otra sintomatología digestiva significativa en los últimos 3 meses

c) Fármacos que pueden alterar la microbiota intestinal

- Uso de antibióticos en los últimos 3 meses
- Uso de IBP en los últimos 3 meses
- Uso de medicación inmunosupresora o quimioterapia en los últimos 3 meses

d) Otros

- Incapacidad legal para otorgar consentimiento
- Proceso oncológico activo o historia de cáncer en los últimos 10 años
- Consumidor de > 28 UBE de alcohol a la semana
- Cirugía mayor previa en el aparato digestivo (excluida la apendicectomía)
- Hepatopatía evolucionada
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedades autoinmunes y sistémicas
- Diabetes mellitus
- Síndrome metabólico
- Enfermedades neurológicas y psiquiátricas
- Enfermedad vascular significativa

TABLA 5. CUESTIONARIO PARA EL DONANTE

	SI	NO	COMENTARIOS
¿Padece o ha padecido alguna enfermedad importante? ¿Y en la infancia?			
¿Está en seguimiento por algún médico especialista por algún problema de salud?			
¿Ha estado ingresado en un hospital alguna vez?			
¿Padece alguna enfermedad digestiva?			
¿Es usted diabético?			
¿Le han diagnosticado alguna vez cáncer?			
¿Alguna vez ha padecido malaria, enfermedad de Chagas o babesiosis? (son parásitos que afectan a la sangre)			
¿Padece alguna enfermedad de la sangre o alguna tendencia a sangrar de forma anómala?			
¿Lo han operado de algo alguna vez?			
¿Ha recibido alguna vez alguna transfusión de sangre o de productos derivados de la sangre?			
¿Ha recibido alguna vez algún injerto de tejidos, órganos o médula ósea?			
¿Ha recibido correctamente las vacunas del calendario vacunal?			
¿Recibió lactancia materna en la infancia?			
¿Toma algún tratamiento de forma habitual? En caso afirmativo, especifíquelos			
¿Es alérgico a algún medicamento o alimento?			



TABLA 5. CUESTIONARIO PARA EL DONANTE (CONTINUACIÓN)

	SI	NO	COMENTARIOS
¿Padece o ha padecido alguna enfermedad importante? ¿Y en la infancia?			
¿Bebe alcohol de forma habitual? ¿Cuánto?			
¿Fuma? ¿Cuánto?			
¿Hay en su familia alguien que haya tenido cáncer de colon? (padres, hermanos o hijos)			
¿Hay en su familia alguien con diagnóstico de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa? (padres, hermanos o hijos)			
¿Alguno de sus parientes padece la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob?			
¿Ha tenido alguna enfermedad de transmisión sexual?			
¿Ha tenido contacto sexual con alguna persona con VIH, hepatitis B o hepatitis C?			
¿Hay alguna persona con hepatitis B en su entorno?			
¿Ha estado en contacto con la sangre de otra persona o se ha pinchado con algún material cortante o punzante que pudiera estar contaminado con la sangre o fluidos de otra persona?			
Entre 1980 y 1996 ¿estuvo durante más de tres meses en el Reino Unido? (por la encefalopatía bovina “vacas locas”)			



TABLA 5. CUESTIONARIO PARA EL DONANTE (CONTINUACIÓN)

	SI	NO	COMENTARIOS
¿Ha estado fuera de España en los tres últimos años? Comente con su médico los viajes y las actividades que realizó.			
¿Ha estado alguna vez, más de un mes en algún país de América Latina, Asia o África?			
¿Ha tenido alguna vez sangre en las deposiciones?			
¿Cuántas deposiciones hace al día?			
¿Toma laxantes o antidiarreicos habitualmente?			
¿Ha ido al médico en los últimos 3 meses?			
¿Ha visitado al dentista en los últimos 3 meses?			
¿Ha tenido fiebre más alta de 38°C en los últimos 3 meses?			
¿Ha tenido gastroenteritis (diarrea con fiebre) en los últimos 3 meses?			
¿Ha recibido alguna vacuna en los últimos 3 meses?			
¿Ha tomado algún antibiótico en los últimos 3 meses?			
¿Ha tomado en los últimos tres meses algún medicamento supresor del ácido gástrico ("protector de estómago": omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazo)?			
¿Ha tomado en los últimos tres meses algún medicamento inmunosupresor como los corticoesteroides o ha recibido quimioterapia?			



TABLA 5. CUESTIONARIO PARA EL DONANTE (CONTINUACIÓN)

	SI	NO	COMENTARIOS
¿Ha sido operado de algo en los últimos 3 meses?			
¿Se ha realizado una gastroscopia o colonoscopia en los últimos 3 meses?			
¿Se ha realizado un tatuaje o <i>piercing</i> en los últimos 3 meses?			
¿Ha cambiado de pareja sexual en los últimos 3 meses?			
¿Ha tenido más de una pareja sexual en los últimos 3 meses?			
¿Ha tenido alguna infección de transmisión sexual en los últimos 3 meses?			
¿Consume o ha consumido alguna droga ilícita por vía intravenosa, inhalada, esnifada o por cualquier otra vía en los últimos 3 meses?			
Si es mujer, ¿existen posibilidades de que esté embarazada?			
Si es mujer, ¿ha tenido un parto o una interrupción del embarazo en los últimos 6 meses?			
Especifique su relación con el potencial receptor:			
<ul style="list-style-type: none"> • Consanguinidad • Conviviente • No relacionado 			

TABLA 6. CALENDARIO DE PRUEBAS DEL DONANTE

Análisis en sangre

Grupo sanguíneo

Hemograma

Hemostasia

Bioquímica (creatinina, urea, glucosa, sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio, fósforo, ácido úrico, GOT, GPT, GGT, FA, bilirrubina total, albúmina, PCR

Estudio de lípidos (triglicéridos y colesterol total, HDL y LDL)

TSH

Cuantificación de inmunoglobulinas en suero

Estudio microbiológico

- VIH: ELISA antiVIH y carga viral
- Hepatitis B: antígeno de superficie (AgHBs), anticuerpo del core (AChBc IgG e IgM), anticuerpo de superficie (AChBs), valorar carga viral **
- Hepatitis C: ELISA antiVHC, valorar carga viral**
- Hepatitis A: IgM e IgG
- Hepatitis E: IgM e IgG
- Sífilis: RPR y FTA-ABS
- Citomegalovirus: IgM e IgG
- Virus Epstein Barr: IgG
- *Entamoeba histolytica*
- HTLV 1 y 2 y *Strongyloides stercoralis* pueden plantearse en áreas geográficas de alto riesgo, así como cualquier otra prueba en sangre o en heces, que las circunstancias epidemiológicas locales o del receptor consideren necesaria
- Conservar un suero de archivo (motivos médico-legales)

**Considerar en pacientes con posibilidad de una infección reciente ya que en estos casos existe un periodo ventana durante el cual no se expresan anticuerpos.



TABLA 6. CALENDARIO DE PRUEBAS DEL DONANTE (CONTINUACIÓN)

Análisis en heces

- *Clostridium difficile*: GDH y si positivo confirmar con la realización de Toxinas A y B y cultivo.
- Coprocultivo
- Estudio de larvas y huevos de parásitos en heces (tres muestras distintas en días sucesivos).
- Antígeno de *Giardia lamblia*
- Norovirus
- Detección de colonización rectal de bacterias multirresistentes
- Calprotectina
- Sangre oculta en heces

*En caso de receptores inmunosuprimidos ampliar el estudio con: detección de *Vibrio cholerae*, *Listeria monocytogenes* y Tinción de Kinyoun (para estudio de *Cyclospora*, *Isospora*, *Cryptosporidium*)

PROCEDIMIENTO

A pesar de la publicación de un creciente número de casos y estudios, no existe una estandarización ampliamente aceptada para la realización del TMF, tanto en la preparación como en la administración de la suspensión fecal. Por tanto, las pautas que se detallan a continuación proceden de las recomendaciones de expertos recogidas en la literatura y de la propia experiencia de los autores.

1. PREPARACIÓN DEL DONANTE

- ⦿ Evitar el consumo de alimentos a los que el receptor sea alérgico (conocido o sospechado) en los cinco días previos a la donación.
- ⦿ De forma previa a la donación –el mismo día del procedimiento– el donante deberá ser brevemente revalorado para evaluar¹²:
 - Cualquier sintomatología sugestiva de infección (fiebre).
 - Síntomas digestivos de nueva aparición (diarrea, vómitos, dolor abdominal...).
 - Diarrea aguda en familiares o convivientes en el mes previo.
 - Uso de antibióticos o nuevos fármacos. Debe notificar si ha tomado fármacos que puedan influir en la composición de la microbiota, fundamentalmente antibióticos e IBP, en cuyo caso la donación no sería válida y el procedimiento debería suspenderse.
 - Viajes al extranjero, nuevas parejas sexuales, tatuajes o *piercings* desde el inicio del proceso de selección hasta la donación.

- ⦿ Considerar el uso de laxantes osmóticos (lactulosa 10 gramos vía oral) 12 horas antes de la donación¹⁵.

2. PREPARACIÓN DEL RECEPTOR

- ⦿ **Antibioterapia:** se recomienda que los pacientes reciban tratamiento antibiótico con vancomicina (125 mg cada 6 horas vía oral) al menos 3 días antes de un TMF programado, con intención de reducir la carga de CD. El antibiótico debe suspenderse 12-48 horas antes del procedimiento¹². Si la indicación es ICD refractaria puede considerarse no suspender el tratamiento antibiótico y mantenerlo después del TMF.
- ⦿ **Preparación intestinal:** la preparación intestinal parece reducir la densidad de bacterias de CD e incluso de esporas y facilitar la colonización de la microbiota donante sana. Por ello, aunque su relación directa con la eficacia del TMF no ha sido demostrada, la mayoría de expertos recomiendan el uso de soluciones evacuantes el día previo a la realización del TMF en aquellos pacientes cuya situación clínica lo permita⁵⁰. Se recomienda seguir el protocolo de preparación intestinal para colonoscopia del hospital con dosis fraccionada comenzando la tarde previa a la realización del TMF. Según la situación clínica, comorbilidad y edad del paciente, valorar la utilización de soluciones de preparación de menor volumen.
- ⦿ **Régimen del procedimiento:** el procedimiento de TMF puede realizarse en régimen ambulatorio o de hospitalización¹². Habitualmente se realiza de forma ambulatoria, excepto en pacientes que se encuentren ya ingresados o pacientes frágiles en los que sea preferible realizar la preparación intestinal y el procedimiento en régimen de hospitalización.

3. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

El procesamiento y análisis de las heces de donante y receptor es llevado a cabo por el Servicio de Microbiología. Las muestras deben ser manejadas siempre en el laboratorio, bajo una campana de flujo laminar y con equipos de protección individual por contacto (nivel 2 de bioseguridad) que incluyan delantal, guantes, mascarilla y protector ocular³⁴. Para proteger a las bacterias anaeróbicas, la preparación de las muestras debe hacerse lo más rápido posible¹². No disponemos de estudios controlados que evalúen la mejor forma de preparar la suspensión fecal, por lo que las recomendaciones se derivan de los resultados de revisiones sistemáticas de los protocolos empleados en los distintos estudios, así como del reciente Consenso Europeo.

Se debe guardar una muestra congelada del material fecal transferido, para estudiar una posible patología aparecida en el receptor y por motivos médico-legales.

HECES FRESCAS

El donante debe aportar al laboratorio de Microbiología una deposición completa lo más reciente posible. Se utiliza un *kit* (*Gut Alive*, *Microviable Therapeutics*) para conservar las heces en anaerobiosis hasta su procesamiento, con el que las heces pueden almacenarse a temperatura ambiente (20-30 °C) o en nevera¹². El tiempo transcurrido entre la recogida de muestra fecal del donante y la infusión mediante colonoscopia al receptor debe ser inferior a 24 horas, realizándose preferiblemente en las primeras seis horas¹⁵.

Para la obtención de la solución de la microbiota se solubilizan:

- 50-100 g de heces

La mayoría de estudios han empleado 50 g⁴⁴, aunque se ha descrito el uso de cantidades dispares de heces que oscilan entre 5 y 300 g. Los resultados de una revisión sistemática reciente recomiendan no utilizar menos 50 g de heces por un mayor riesgo de recurrencia⁵¹.

- 500 mL de agua de inyección estéril

Se han empleado distintos diluyentes en la literatura, siendo el agua el más comúnmente utilizado. El volumen de diluyente empleado en la literatura oscila entre 3 y 5 veces el volumen de heces. Para 100 g de heces se utilizarían 500 mL de agua de inyección.

A continuación, se deja que las heces se hidraten durante 15-20 minutos. Posteriormente se homogeniza la muestra con vórtex suave y finalmente se sedimenta la fibra mediante centrifugación suave (1.000 rpm [revoluciones por minuto] durante 5 minutos) y se recoge el sobrenadante en 10 jeringuillas de 50 mL de cono estrecho aptas para la administración posterior a través del canal de trabajo del colonoscopio. El procesamiento de la muestra debe coordinarse con la Unidad de Endoscopias para comenzar la preparación unos 30 minutos antes de la colonoscopia y de esta forma evitar que la muestra quede mucho tiempo sin refrigeración ya que una vez preparadas las jeringuillas se conservan a temperatura ambiente para evitar la hipotermia durante la instilación.

HECES CONGELADAS

Se recomienda emplear la misma cantidad de heces (50-100 g) y agua (500 mL). Antes de congelar la solución se añade glicerol hasta una concentración final del 10% para proteger a los microorganismos del daño por congelación⁵². Una vez preparada la solución y correctamente etiquetada se congela a -80 °C. Dos días antes del trasplante se realiza una descongelación gradual (24 horas a -20 °C y otras 24 horas a 4 °C) y se realiza el mismo protocolo que si fueran heces frescas. La solución descongelada debe trasplantarse en un plazo máximo de 6 horas. Una muestra descongelada no debe ser congelada de nuevo.

4. ADMINISTRACIÓN DE LA SOLUCIÓN

El procedimiento se realiza mediante colonoscopia con un colonoscopio convencional y con sedación si la situación del paciente lo permite (por anestesiólogo o por endoscopista en función de las características del paciente y del centro). El receptor deberá firmar el consentimiento informado habitual del centro para la realización de la colonoscopia y/o sedación.

Durante la colonoscopia, todo el personal implicado debe estar equipado con medidas de protección por contacto.

La colonoscopia debe realizarse con la mínima insuflación posible durante la intubación y sin forzar el paso por ángulos difíciles por el riesgo de perforación. En la medida de lo posible se debe intentar progresar hasta el colon derecho para depositar allí la mayor parte de la solución. En situaciones de imposibilidad técnica o de alto riesgo de

perforación (colitis grave) la solución podrá depositarse en colon izquierdo. Al llegar al ciego se obtienen dos biopsias del ciego para estudio microbiológico.

Una vez alcanzado el ciego, se procede a realizar la instilación de la solución preparada en las jeringas a través del canal de trabajo del colonoscopio:

- Se debe utilizar un volumen de 500 mL de la solución obtenida por cada procedimiento. Esta pauta se basa en la revisión sistemática de Gough et al. donde la tasa de resolución de ICD se asoció de forma directamente proporcional al volumen de solución infundido (97% con > 500 mL frente a 80% si se empleaban menos de 200 mL)⁴⁴.
- Existen distintas alternativas posibles recogidas en la literatura para la instilación de la solución (depositar toda la solución en el punto más proximal del colon⁵³, instilación gradual de la solución de proximal a distal cada 5-10 cm en retirada, etc.). En el presente protocolo se opta por administrar toda la solución en colon ascendente siempre que sea posible, dado que no parece que distribuir la solución en pequeñas dosis en distintos tramos sea necesario pues posteriormente se distribuirá gracias al peristaltismo intestinal. En casos de colitis grave podrá administrarse toda la solución en colon izquierdo para disminuir el riesgo de perforación¹².

Durante la extracción del colonoscopio se debe evitar la aspiración para evitar la retirada del material trasplantado.

En pacientes críticos en los que se considere contraindicada la colonoscopia podrá realizarse el TMF mediante enema¹².

5. MANEJO DEL RECEPTOR TRAS EL PROCEDIMIENTO

Seguimiento a corto plazo

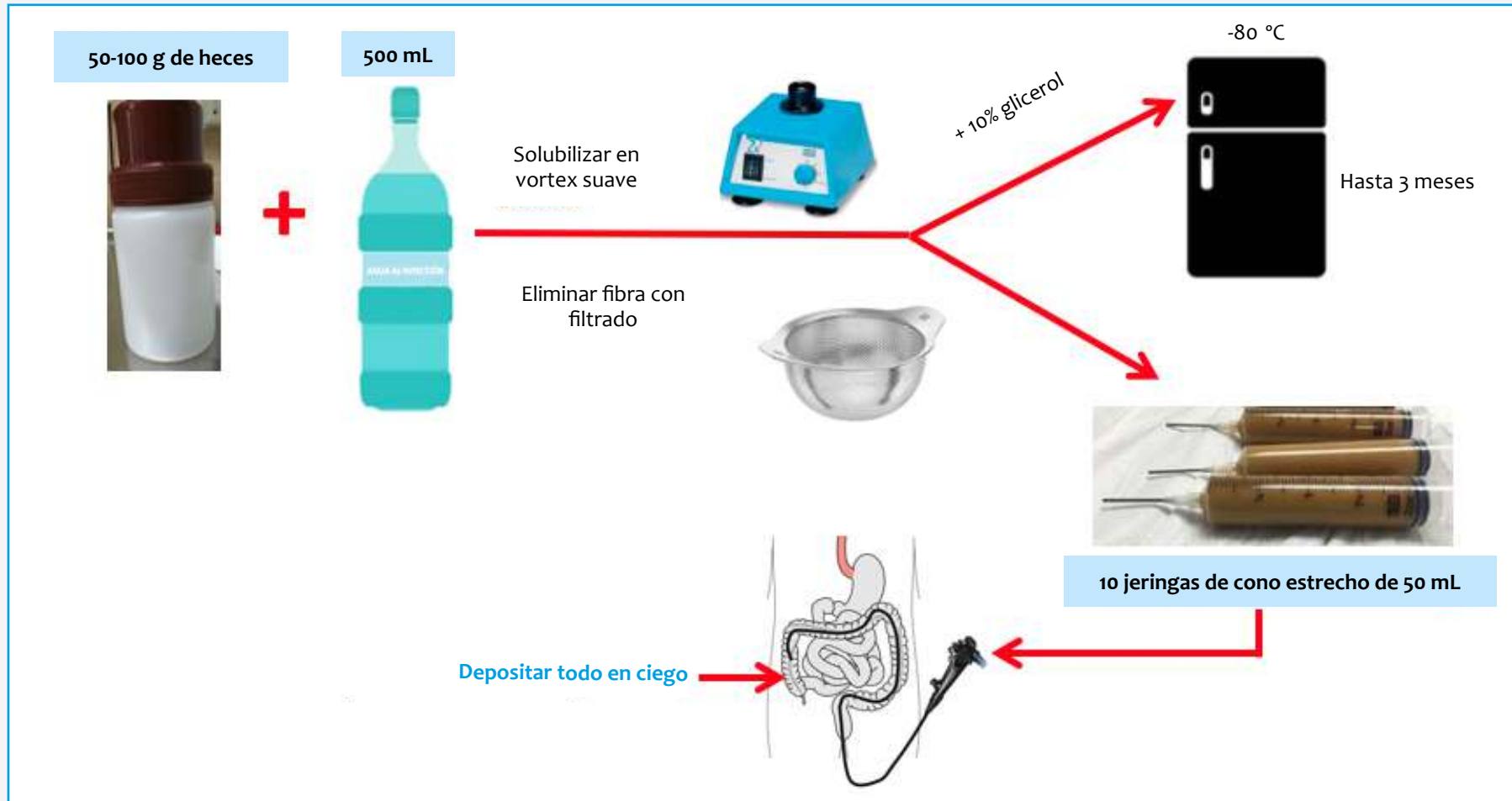
- ⦿ Una vez finalizado el procedimiento y recuperado el paciente de la sedación se administran 2 mg de loperamida por vía oral. El uso de loperamida ha sido empleado por algunos autores con el objetivo de facilitar la retención de la solución trasplantada durante las primeras horas tras el procedimiento¹⁵.
- ⦿ Reposo relativo hasta el día siguiente.
- ⦿ Reanudación de una dieta por vía oral ajustada a la situación clínica del paciente, sin otras restricciones, a partir de las 6 horas del procedimiento.
- ⦿ Monitorizar la aparición de posibles complicaciones agudas relacionadas con el procedimiento, así como de efectos adversos (diarrea, dolor abdominal, flatulencia...).
- ⦿ Seguimiento durante al menos 8-12 semanas para valorar el éxito del trasplante (mejoría clínica, reducción de la frecuencia deposi-

cional, mejoría de la consistencia de las heces, etc.). No deben realizarse estudios en heces para CD como criterio de curación de la infección ya que el microorganismo puede permanecer positivo durante semanas.

Seguimiento a largo plazo

- ⦿ Es necesario el seguimiento del receptor tras el TMF para monitorizar clínica y analíticamente la aparición de efectos adversos relacionados con el procedimiento.
- ⦿ Una de las causas de fracaso del TMF es la administración innecesaria de antibióticos. Un estudio reciente ha mostrado que el seguimiento estrecho por infectólogos, permite evitar muchos tratamientos antibióticos y/o modificar la elección de los mismos favoreciendo el uso de aquellos que tienen menor impacto sobre la microbiota⁵⁴. En el Anexo 3 se adjuntan las recomendaciones sobre el empleo de antibióticos en pacientes con ICD tratada con TMF que se entregan a los pacientes en nuestro centro.

FIGURA 1. ESQUEMA DE TMF POR COLONOSCOPIA



Recursos necesarios

LOCAL

La aplicación del protocolo se realiza a nivel hospitalario en centros que dispongan de la infraestructura necesaria: Laboratorio de Microbiología, Unidad de Endoscopias, Consultas Externas y Hospitalización. Es imprescindible garantizar un nivel de bioseguridad 2 durante el procesamiento de las muestras fecales y su almacenamiento.

Sería recomendable la creación de bancos de muestras fecales en función de la disponibilidad del centro. Esto permitiría tratar casos de ICD grave sin necesidad de esperar a evaluar a los donantes, realizar más de un TMF con el mismo donante, facilitar el TMF en pacientes sin donantes accesibles o adecuados y reducir costes derivados del cribado del donante puesto que solo habría de realizarse en una ocasión, así como ofrecer ventajas desde el punto de vista de la investigación.

La documentación relacionada con el procedimiento del TMF, el donante y el receptor, así como muestras de la sangre y las heces del donante deben guardarse durante al menos 10 años asegurando trazabilidad que permita evaluar la posible relación entre el TMF y enfermedades de nueva aparición.

PERSONAL

El carácter multidisciplinar de este protocolo implica a facultativos de diversas especialidades y a enfermería. Los principales Servicios implicados para llevar a cabo el TMF por colonoscopia son:

- Servicio de Gastroenterología y Hepatología.
- Servicio de Microbiología.
- Servicio de Enfermedades Infecciosas o internistas con especial dedicación.

MATERIAL CLÍNICO-DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

El material necesario para la aplicación del protocolo se detalla a continuación:

- Material ordinario de laboratorio para estudios básicos de bioquímica, hematimetría, hemostasia, inmunología y microbiología para llevar a cabo las pruebas especificadas en la sangre y en las heces del donante y receptor.
- Agua de inyección como diluyente.
- Centrífuga de gran volumen.
- Jeringas de 500 mL de cono estrecho para almacenar la solución.
- Colonoscopio convencional.
- Equipos de protección individual por contacto (delantal, guantes, mascarilla y protector ocular) para el personal médico y de enfermería que participe en el procedimiento (Nivel de bioseguridad 2).

RECURSOS ECONÓMICOS

La implementación del protocolo y la puesta en marcha de un programa de TMF no debería suponer un gasto económico adicional excesivo.

vo, ya que se emplean en su mayoría recursos humanos y materiales disponibles para la actividad asistencial habitual.

Es necesario sin embargo insistir que un hospital que pretenda instaurar un protocolo de TMF debe hacerse responsable de facilitar los medios humanos y materiales que maximicen la seguridad del procedimiento y la trazabilidad y conservación de las muestras.

APOYO DE OTROS NIVELES ASISTENCIALES

La asistencia clínica de pacientes con ICD se realiza de forma ambulatoria y/o hospitalaria en la mayoría de centros. Es importante una buena coordinación entre los centros que no realizan TMF para derivar pacientes con ICD recurrente a aquellos centros que implementen un programa de TMF.

Ante la falta de regulación nacional o europea específica para este procedimiento, la aplicación del programa de TMF (considerada “sustancia de origen humano”) debe seguir la directiva europea 2004/23 sobre calidad y seguridad de tejidos y células⁵⁵ y requiere una autorización específica de la dirección del centro.

ORGANIZACIÓN Y FUNCIONAMIENTO

Para implementar el protocolo se recomienda la creación de un grupo de trabajo multidisciplinar en el centro que incluya a los profesionales que van a participar en el procedimiento:

- Clínicos para detectar a los pacientes con ICD potencialmente candidatos a TMF (Gastroenterología, Enfermedades Infecciosas o Me-

dicina Interna habitualmente) y para realizar la valoración de donante y receptor pre-procedimiento y el seguimiento del receptor postrasplante.

- Microbiólogos para la preparación de las muestras.
- Endoscopistas para la administración de la solución preparada.

Es aconsejable que el especialista en Aparato Digestivo coordine el grupo de trabajo.

Sistema de registro

El protocolo queda abierto a la posibilidad de un registro de casos en REDcap-AEG que permita recoger de forma prospectiva los casos de TMF por colonoscopia en ICD realizados a nivel nacional, diseñar estudios prospectivos orientados a mejorar los niveles de evidencia y la calidad de las recomendaciones (conocer la efectividad de ICD recurrente en práctica clínica real, ampliar el conocimiento de sus efectos a largo plazo, etc.). En el Anexo 3 se recoge un modelo de Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) como propuesta de variables demográficas, clínicas, analíticas, microbiológicas y endoscópicas a recoger.

Por otra parte, puede plantearse la realización de un registro o banco de microbiota (coproteca) de cara a su estudio con intención de identificar subpoblaciones de microbiota con mejor poder terapéutico. En este sentido, podría recogerse:

- ⦿ Una muestra de las heces originales del donante.
- ⦿ Una muestra de la solución de microbiota.
- ⦿ Una muestra de las heces del receptor antes del trasplante.
- ⦿ Una muestra de las heces del receptor 48-72 horas tras el trasplante.
- ⦿ Una muestra de las heces del receptor al mes del trasplante.
- ⦿ Una muestra de las heces del receptor al año del trasplante.

Evaluación del protocolo

Los hospitales que se adhieran a este protocolo asistencial podrán evaluar su grado de cumplimiento mediante el análisis de indicadores apropiados, así como los resultados de la implementación del mismo (fundamentalmente en cuanto a efectividad y registro de efectos adversos). Los datos para llevar a cabo la evaluación del protocolo podrán proceder de un registro propio de cada centro o de un registro de casos nacional a través de la plataforma REDcap-AEG. Los promotores del presente protocolo llevarán a cabo una evaluación anual de los resultados de efectividad y seguridad en su centro.

Bibliografía

1. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478-98.
2. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med*. 1978;298:531-4.
3. Bouza E. Consequences of *Clostridium difficile* infection: understanding the healthcare burden. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 6:5-12.
4. Pituch H. *Clostridium difficile* is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33 Suppl 1:S42-5.
5. Vindigni SM, Surawicz CM. *C. difficile* Infection: Changing Epidemiology and Management paradigms. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6:e99.
6. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St Sauver JL, et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107: 89-95.
7. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2015;372:1539-48.
8. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2006;12:409-15.

9. Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1491-7.
10. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA*. 2005;294:2989-95.
11. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66:e1-e48.
12. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017;66:569-80.
13. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med*. 2017;376:305-17.
14. Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, Adomakoh N, Aguado JM, Bisnauthsing K, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;3:296-307
15. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Fecal Microbiota Transplantation Workgroup. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:1044-9.
16. Olsen MA, Yan Y, Reske KA, Zilberberg MD, Dubberke ER. Recurrent *Clostridium difficile* infection is associated with increased mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:164-70.
17. Olsen MA, Yan Y, Reske KA, Zilberberg MD, Dubberke ER. Impact of *Clostridium difficile* recurrence on hospital readmissions. *Am J Infect Control*. 2015;43:318-22.
18. Sha S, Liang J, Chen M, Xu B, Liang C, Wei N, et al. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1003-32.
19. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013; 368:407-15.
20. Stearns JC, Lynch MD, Senadheera DB, Tenebaum HC, Goldberg MB, Cvitkovitch DG, et al. Bacterial biogeography of the human digestive tract. *Sci Rep* 2011;1:170.
21. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol*. 1977;31:107-33.
22. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59-65.
23. Owyang C, Wu GD. The gut microbiome in health and disease. *Gastroenterology*. 2014;146:1433-6.

24. Borody TJ, Paramsothy S, Agrawal G. Fecal microbiota transplantation: Indications, methods, evidence, and future directions. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15:337.
25. Song Y, Garg S, Girotra M, Maddox C, von Rosenvinge EC, Dutta A, et al. Microbiota dynamics in patients treated with fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *PLoS One.* 2013;8:e81330.
26. García García de Paredes A, Rodríguez de Santiago E, Aguilera-Castro L, Ferre-Aracil C, López-Sanromán A. Trasplante de microbiota fecal. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38:123-34.
27. Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1755.
28. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery.* 1958;44:854-9.
29. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:354-60.
30. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbò S, Dinoi G, Costamagna G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:835-43.
31. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:500-8.
32. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48:693-702.
33. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, Greer N, Shaukat A, MacDonald R, et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2015;162:630-8.
34. López-Sanromán A, Rodríguez de Santiago E, Cobo Reinoso J, del Campo Moreno R, Foruny Olcina JR, García Fernández S, et al. Resultados de la implementación de un programa multidisciplinar de trasplante de microbiota fecal por colonoscopia para el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridium difficile*. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40:605-14.
35. Konijeti GG, Sauk J, Shrimel MG, Gupta M, Ananthakrishnan AN. Cost effectiveness of competing strategies for management of recurrent *Clostridium difficile* infection: A decision analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1507-14.
36. Merlo G, Graves N, Brain D, Connelly L. Economic evaluation of fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection in Australia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:1927-32.
37. Hocquart M, Lagier JC, Cassir N, Saidani N, Eldin C, Kerbaj J, et al. Early Fecal Microbiota Transplantation improves survival in severe *Clostridium difficile* infections. *Clin Infect Dis.* 2018;66:645-50.

38. Jackson M, Olefson S, Machan JT, Kelly CR. A high rate of alternative diagnoses in patients referred for presumed *Clostridium difficile* infection. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:742-6.
39. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, et al. Fecal microbiota. 2014;109:1065-71.
40. Saeedi BJ, Morison DG, Kraft CS, Dhere T. Fecal Microbiota Transplant for *Clostridium difficile* Infection in a Pregnant Patient. *Obstet Gynecol*. 2017;129:507-9.
41. Owens C, Brouss BE, Surawicz C. Fecal microbiota transplantation and donor standardization. *Trends Microbiol*. 2013;21:443-5.
42. Costello SP, Conlon MA, Vuaran MS, Roberts-Thomson IC, Andrews JM. Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection using long-term frozen stool is effective: Clinical efficacy and bacterial viability data. *Aliment Pharmacol*. 2015;42:1011-8.
43. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:142-9.
44. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2011;53:994-1002.
45. Chapman BC, Moore HB, Overbey DM, Morton AP, Harnke B, Gerich ME, et al. Fecal microbiota transplant in patients with *Clostridium difficile* infection: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016;81:756-64.
46. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:761-7.
47. Fischer M, Kao D, Mehta SR, Martin T, Dimitry J, Keshteli AH, et al. Predictors of early failure after fecal microbiota transplantation for the therapy of *Clostridium difficile* infection: a multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1024-31.
48. Schwartz M, Gluck GM, Koon S. Norovirus gastroenteritis after fecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridium difficile* infection despite asymptomatic donors and lack of sick contacts. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1367.
49. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1079-87.
50. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2013;78:240-9.
51. Rohlke F, Stollman N. Fecal microbiota transplantation in relapsing *Clostridium difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5:403-420.

52. Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, Arkkila PE. Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection—an observational cohort study. *Aliment Pharmacol. Ther* 2015;41:46-53.
53. Rohlke F, Surawicz CM, Stollman N. Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: Results and methodology. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:567-70.
54. Hecker MT, Ho E, Donskey CJ. Fear of failure: Engaging patients in an antimicrobial stewardship after fecal transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38:127-9.
55. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.

Abreviaturas

- ⦿ AcHbC: Anticuerpo del core.
- ⦿ AcHBs: Anticuerpo de superficie.
- ⦿ AgHBs: Antígeno de superficie.
- ⦿ ALT: Alanino aminotransferasa.
- ⦿ AST: Aspartato aminotransferasa.
- ⦿ CD: *Clostridium difficile*.
- ⦿ cm: Centímetro.
- ⦿ dL: Decilitro
- ⦿ EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.
- ⦿ ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
- ⦿ FA: Fosfatasa alcalina.
- ⦿ FRA-ABS: Prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes.
- ⦿ GDH: Glutamato deshidrogenasa.
- ⦿ GGT: Gama glutamil transpeptidasa.
- ⦿ gr: Gramo.
- ⦿ HDL: Lipoproteína de alta densidad.
- ⦿ HTLV: Virus linfotrópico de células T humano.
- ⦿ IBP: Inhibidores de la bomba de protones.
- ⦿ ICD: Infección por *Clostridium difficile*.
- ⦿ IDSA: Infectious Diseases Society of America.
- ⦿ IgG: Inmunoglobulina G.
- ⦿ IgM: Inmunoglobulina M.
- ⦿ Kg: Kilogramo.
- ⦿ IMC: Índice de masa corporal.
- ⦿ LDL: Lipoproteína de bajadensidad.
- ⦿ m: Metro.
- ⦿ mg: Miligramo.
- ⦿ mL: Mililitro.
- ⦿ OMS: Organización Mundial de la Salud.
- ⦿ PCR: Proteína C reactiva.
- ⦿ rpm: Revoluciones por minuto.
- ⦿ RPR: Reagina plasmática rápida.
- ⦿ SII: Síndrome de intestino irritable.
- ⦿ SSF: Suero salino fisiológico.
- ⦿ TMF: Trasplante de microbiota fecal.
- ⦿ TNF: Factor de necrosis tumoral.
- ⦿ TSH: Hormona estimulante del tiroides.
- ⦿ VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

ANEXO 1. Modelo de consentimiento informado del receptor

APELLIDOS:

NOMBRE:

NHC:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL CONSENTIMIENTO DEL RECEPTOR. SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA

MÉDICO QUE INFORMA: -----

INTRODUCCIÓN

El presente documento sirve para que usted (o su representante legal) sea adecuadamente informado sobre el procedimiento que se le propone y otorgue su consentimiento de forma escrita.

Debe conocer que usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento. Firmarlo no obliga a tener que realizar el implante. La revocación de su consentimiento no repercutirá en la calidad del resto de la asistencia médica que precise.

Antes de proceder a la firma, lea detenidamente el documento y en el caso de que tenga alguna duda o precise más información consúltelo con su médico responsable.

NATURALEZA DEL PROCEDIMIENTO: ¿EN QUÉ CONSISTE?

El trasplante de microbiota fecal consiste en la introducción de una muestra de las heces procedente de un donante sano en el tracto gastrointestinal de otra persona. En primer lugar, se somete al receptor, donante y a la muestra de material fecal a una serie de pruebas diagnósticas para garantizar la seguridad biológica del proceso de las partes implicadas. Seguidamente las heces se procesan en el laboratorio hasta ob-

tener un líquido claro libre de material de desecho, que se llama sobrenadante. Por último, este sobrenadante se administra en el intestino grueso del enfermo bien sea por medio de una colonoscopia o mediante la administración de un enema.

OBJETIVO DEL PROCEDIMIENTO

En todos los seres humanos habitan de forma natural millones de microorganismos, sobre todo bacterias, y fundamentalmente en el intestino. Para mantener el estado de salud de un individuo es necesario un complejo equilibrio entre estas bacterias. La edad avanzada, la inmunodepresión y la toma de antibióticos son factores que alteran el ecosistema microbiológico del intestino. Se ha visto que la ruptura de este delicado equilibrio favorece la proliferación de bacterias causantes de enfermedad como *Clostridium difficile*. Esta bacteria puede ocasionar desde cuadros de diarrea leve hasta otros más graves.

Múltiples estudios científicos nos enseñan que el trasplante de microbiota fecal es una herramienta útil y eficaz en el tratamiento de la recidiva (repetición) de la diarrea por *Clostridium difficile*. Se piensa que la curación mediante la infusión de microorganismos procedentes de las heces de un donante sano se logra al devolver el equilibrio entre las bacterias del intestino del paciente. En algunos casos puede ser necesario repetir el procedimiento para conseguir el resultado deseado.

BENEFICIO ESPERABLE

Se estima que la solución de la diarrea se consigue en el 80-90% de los pacientes tratados. La diarrea suele ceder en las 24-48 horas posteriores al procedimiento. No debe olvidar que este porcentaje no es más que un dato estadístico, existen variables personales del receptor que pueden modificar el resultado final de la intervención.

EFECTOS ADVERSOS

El TMF es un procedimiento seguro a corto plazo. En los estudios realizados hasta la fecha no se han notificado problemas de salud asociados a largo plazo; no obstante, estos no pueden excluirse por completo.

Aunque en la selección del donante seguimos las normas actuales, no se puede descartar que el TMF tenga efectos a largo plazo que aún desconocemos.

Algunos pacientes experimentan un breve cuadro de diarrea tras el procedimiento, que suele ceder en las primeras 24-48 horas. Otros síntomas que pueden presentarse con menor frecuencia el día de la intervención son sensación de décimas de fiebre, hinchazón, flatulencia y dolor o molestias abdominales difusas

Además, el procedimiento está sujeto a todos aquellos riesgos que se derivan de la realización de una colonoscopia (se le entregará otro documento sobre este procedimiento separadamente).

OTRAS ALTERNATIVAS

Ha de conocer que existen tratamientos alternativos al TMF. En la recidiva de la diarrea por *Clostridium difficile* pueden utilizarse diversos regímenes de vancomicina y otros antibióticos (fidaxomicina, rifaximina, etc.), y, más recientemente, anticuerpos monoclonales. Su uso debe individualizarse según el protocolo de cada centro. En caso de duda consulte con su médico responsable.

En _____ a ____ de _____ de _____

Fdo: El médico responsable

El receptor o representante legal

REVOCO MI CONSENTIMIENTO

Fdo: El receptor _____

Fecha:

ANEXO 2. Modelo de consentimiento informado del donante

APELLIDOS:
NOMBRE:
NHC:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL CONSENTIMIENTO DEL DONANTE. SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA

MÉDICO QUE INFORMA: -----

INTRODUCCIÓN

El presente documento sirve para que usted sea adecuadamente informado sobre el procedimiento en el que va a participar y dé su consentimiento de forma escrita.

Debe conocer que usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento sin dar ninguna explicación. El firmar este documento o haberse realizado las pruebas previas a la donación no le obliga a tener que realizar la misma. La revocación de su consentimiento no repercutirá en la calidad del resto de la asistencia médica de la que sea subsidiario.

Antes de proceder a su firma lea detenidamente el documento y en el caso de que tenga alguna duda o precise más información consúltelo con su médico responsable.

NATURALEZA DEL PROCEDIMIENTO: ¿EN QUÉ CONSISTE?

El trasplante de microbiota fecal (TMF) consiste en la introducción de una muestra de heces (adecuadamente procesada) procedente de un donante sano en el tracto gastrointestinal de otra persona enferma.

En primer lugar, se somete al donante (usted) y a la muestra de material fecal a una serie de pruebas y análisis diagnósticos para garantizar la seguridad biológica del proceso de las partes implicadas. Tras la obtención de la muestra, que se hace mediante una defecación normal, las he-

ces se procesan en el laboratorio hasta obtener un líquido claro llamado sobrenadante, que está libre de material de desecho. Por último, este sobrenadante se administra en el intestino grueso del enfermo mediante la realización de una colonoscopia o la administración de una enema.

OBJETIVO DEL PROCEDIMIENTO

En todos los seres humanos habitan de forma natural millones de microorganismos (sobre todo bacterias, y principalmente en el intestino). Para mantener el estado de salud de un individuo es necesario un complejo equilibrio entre las bacterias que conviven en el aparato digestivo. La edad avanzada, la inmunodepresión y la toma de antibióticos son factores que alteran el ecosistema microbiológico del intestino. Se ha visto que la ruptura de este delicado equilibrio favorece la proliferación de bacterias causantes de enfermedad como *Clostridium difficile*. Esta bacteria puede ocasionar desde cuadros de diarrea leve autolimitada hasta otros potencialmente mortales.

Múltiples estudios científicos avalan al TMF como una herramienta útil y eficaz en el tratamiento de la recurrencia de la diarrea por *Clostridium difficile*. Se piensa que la curación mediante el TMF con heces de un donante, restaura el equilibrio adecuado entre las bacterias del intestino del enfermo. En algunos casos puede ser necesario repetir el procedimiento para conseguir el resultado deseado.

BENEFICIO ESPERABLE Y POSIBLES EFECTOS ADVERSOS EN EL RECEPTOR

Se estima que la solución de la diarrea se consigue en el 80-95% de los pacientes tratados.

El TMF es un procedimiento seguro para el receptor. En los estudios realizados hasta la fecha no se han notificado problemas de salud asociados a largo plazo; no obstante, estos no pueden excluirse por completo.

Estudios que se le realizarán a usted, el donante, previamente a la donación de las heces.

Para asegurar la calidad del material donado (que contenga potencialmente las bacterias beneficiosas normales del intestino) y para minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades u otros efectos adversos en el receptor, se le realizarán a usted una serie de exámenes y pruebas. Éstas consisten en:

- Una entrevista médica completa en la consulta de Gastroenterología, recogiendo de manera confidencial sus antecedentes médicos, quirúrgicos, sus hábitos de vida que puedan estar en relación con la transmisión de enfermedades infecciosas, etc. Es de vital importancia que sea sincero y proporcione datos verídicos sobre lo que se le pregunta a fin de obtener la información más fiable y minimizar los riesgos en el receptor. Si hay algún aspecto de su vida que impidiera que usted fuera donante, tendrá la ocasión de comunicarlo confidencialmente al equipo médico, y será usted descartado guardándose secreto de la causa.

- En caso necesario, un examen físico por parte de su médico.
- Unos análisis de sangre (incluyendo la determinación de serologías para virus como el del SIDA o de las hepatitis B y C).
- Un estudio completo de sus heces. Para ello deberá aportar, previamente a la donación, varias muestras de heces.

EFFECTOS ADVERSOS PARA USTED, EL DONANTE

No son de esperar efectos adversos relevantes ya que los procedimientos que se le realizarán son sencillos y de rutina (tan sólo es necesario una muestra de sangre y muestras de heces). Los efectos adversos que podría sufrir son muy poco frecuentes y serían los relacionados con las complicaciones de una extracción rutinaria de sangre mediante una punción sobre una vena con aguja desechable (mareo, síncope, dolor local, hematoma).

¿CÓMO Y CUÁNDO SE HARÁ LA DONACIÓN?

Una vez se haya realizado todo el estudio anteriormente explicado, si usted cumple todos los criterios para ser donante, se le citará para entregar la muestra un día concreto. La muestra se obtiene mediante deposición normal, y debe ser reciente para que su trasplante sea efectivo. Es muy importante que, incluso en el último momento, comunique al equipo cualquier circunstancia que influya en la donación que pueda haber cambiado desde que se le hizo el estudio (que haya hecho viajes fuera de Europa o que haya tomado antibióticos o inhibidores de la secreción ácida del estómago recientemente, por ejemplo) hasta el día que entregue la muestra para ser trasplantada. Deberá notificar a su médico responsable cualquier sintomatología sugestiva de infección (fiebre, diarrea, vómitos, dolor abdominal) desde el inicio del proceso de selección hasta la donación, así como evitar el consumo alimentos a los que el receptor pueda ser alérgico en los cinco días previos a la donación. Por lo demás, su dieta será la habitual. Si tiene cualquier duda, por favor consulte con su médico responsable.

Salvo que usted esté emparentado con el receptor y éste haya dado su consentimiento explícito no se le podrá proporcionar información acerca de la persona receptora y el resultado de este procedimiento, dado que esta información está sujeta al secreto profesional médico y al derecho a la intimidad de la persona receptora.

Usted declara:

- Haber leído y comprendido este cuestionario, haciendo las preguntas que ha considerado oportunas, que han sido respondidas satisfactoriamente por parte de su médico.

- ⦿ Tener cumplidos los 18 años de edad y que la información que ha aportado es veraz y sincera.
- ⦿ Aceptar que toda la información referente a su persona sea tratada de forma confidencial en un fichero informatizado y conforme a la Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal.
- ⦿ Haber comprendido los motivos por los que no debiera donar, por el posible perjuicio para la salud del receptor.
- ⦿ Aceptar la donación de sus heces, con pleno conocimiento de causa y que sus componentes sean usados para los enfermos que los precisen, pudiendo cambiar de opinión durante cualquier momento del proceso sin que sea necesaria ninguna explicación.
- ⦿ Aceptar que su sangre y sus heces sean analizadas, debiendo ser informado personalmente en caso de encontrar alguna alteración y que su donación no sea utilizada en este caso.
- ⦿ Renuncia a la explotación económica de la microbiota aislada en sus heces.

En _____ a ____ de _____ de _____

Fdo: El médico responsable

El donante o representante legal

REVOCO MI CONSENTIMIENTO

Fdo: El donante _____ Fecha: _____

ANEXO 3. Recomendaciones sobre el empleo de antibióticos en pacientes con infección por *Clostridium difficile* tratada con TMF

RECOMENDACIONES SOBRE EL EMPLEO DE ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (ICD) TRATADA CON TMF

El tratamiento que se le ha administrado es muy eficaz para evitar nuevos episodios de ICD. No obstante, puede fallar en un pequeño porcentaje de los casos. La principal causa evitable de esos fallos es la administración de antibióticos, especialmente en las primeras semanas tras el procedimiento.

En el caso de que le prescriban antibióticos en los próximos 6 meses le sugerimos que usted o su médico se pongan en contacto con su gastroenterólogo, internista o infectólogo.

En cualquier caso, su médico puede guiarse por las siguientes recomendaciones:

1. No deben tratarse bacteriurias asintomáticas.
2. Para la decisión de iniciar tratamiento antibiótico en infecciones respiratorias puede ser útil la determinación de biomarcadores (procalcitonina $< 0,12$ ng/mL en ausencia de datos de gravedad).
3. No todos los antibióticos confieren el mismo riesgo de ICD. Los más importantes a evitar son:
 - ⦿ Clindamicina.
 - ⦿ Carbapenemas (meropenem, ertapenem).
 - ⦿ Quinolonas (levofloxacino, ciprofloxacino).
 - ⦿ Cefalosporinas (ceftriaxona, ceftazidima).
 - ⦿ Penicilinas-inhibidores de beta-lactamasa (amoxicilina-clavulánico).
4. Para tratar infecciones respiratorias o cutáneas deberían considerarse tetraciclinas (doxiciclina), macrólidos (azitromicina) o linezolid.
5. Para tratar infecciones urinarias deberían considerarse aminoglucósidos (gentamicina) o cotrimoxazol.
6. En casos especiales también puede considerarse una prevención con vancomicina oral, 125 mg/12 horas hasta 24 horas después de finalizar el tratamiento antibiótico.