



**Alumno: Ramón Mateo Rodríguez Buján**

**Tutor: Dr. Luis Rodríguez Domínguez**

**TRABAJO FIN DE GRADO. Área de Microbiología.**

**Marzo de 2019.**

## ÍNDICE

1. ABSTRACT.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	2
2.1. <i>La microbiota intestinal</i> .....	2
2.2. <i>Clostridium difficile</i> .....	3
2.3. <i>Antecedentes históricos del trasplante de microbiota fecal</i> .....	3
3. MATERIAL Y MÉTODOS .....	4
4. OBJETIVO DEL TRABAJO .....	4
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	5
5.1. <i>Características de la infección por Clostridium difficile (ICD)</i> .....	5
5.2. <i>Tratamiento de la ICD</i> .....	6
5.3. <i>Características del trasplante de microbiota fecal (TMF)</i> .....	8
6. CONCLUSIONES .....	12
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	13

## 1. ABSTRACT

It has been proven that the intestinal microbiota composition is closely related to health state. The use of broad-spectrum antibiotics may cause the imbalance of normal intestinal flora, favoring the colonization and development of *Clostridium difficile*. The ability of this bacterium to form endospores increases the risk of its dissemination making of *C. difficile* infection (CDI) the main cause of diarrhea in hospitalized patients.

The therapy used for CDI with metronidazole, vancomycin and fidaxomicin may be ineffective in recurrent CDI. A therapeutic alternative is the fecal microbiota transplantation (FMT), which consists on the administration of human stool from a healthy donor to a CDI patient in order to reestablish their intestinal population balance. The FMT has been proven to be more effective for recurrent CDI than the commonly used antibiotherapy, with a high success rate and a drastic decrease in recurrences.

The FMT is still a technique lacking the necessary regulation and standardization. However, the simplicity of the method, the easiness to find the raw material and the promising positive results obtained not only for CDI but also in the treatment of other diseases makes it possible to affirm that the FMT can be considered as an important therapeutic alternative.

## 2. INTRODUCCIÓN

### **2.1. La microbiota intestinal.**

La microbiota se define como el conjunto de microorganismos presentes en un individuo, incluyendo bacterias, arqueas, hongos, virus y protozoos. Es en el tracto gastrointestinal donde se encuentra el mayor reservorio de la microbiota humana<sup>[1]</sup>, contando con alrededor de  $10^{14}$  bacterias intestinales, entre las que destacan especies de los *phyla* *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria*, *Actinobacteria* y, en especial, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, que son los más abundantes<sup>[2]</sup>. Este conjunto microbiológico puede interactuar con la mucosa intestinal, interviniendo en numerosas funciones homeostáticas y fisiológicas, participando en el balance energético, en el desarrollo neurológico e inmunológico, así como en el adecuado y saludable funcionamiento intestinal<sup>[3]</sup>.

Se ha comprobado una estrecha relación entre la microbiota intestinal y el estado de salud o enfermedad del individuo<sup>[4]</sup>, por ello, preservar un equilibrio en la composición intestinal juega un papel crucial en el mantenimiento de la salud del huésped. Sin embargo, en determinadas circunstancias, este ecosistema puede verse alterado causando una disbiosis.

## **2.2. *Clostridium difficile*.**

Uno de los principales motivos de disbiosis es el uso de antibióticos de amplio espectro, que pueden provocar un desequilibrio de la población bacteriana intestinal normal y favorecer la colonización y proliferación de *Clostridium difficile* en el intestino.

*C. difficile* es un bacilo grampositivo anaerobio estricto, formador de endosporas, con capacidad toxigénica. Se trata de un patógeno nosocomial responsable de una cuarta parte de los casos de diarrea asociada a antibióticos<sup>[2,5,6,7]</sup>. Su incidencia, prevalencia y mortalidad han aumentado en España en los últimos 10 años, constituyendo la primera causa de diarrea en pacientes hospitalizados<sup>[7,8]</sup>. Se considera que alrededor de un 25% de los pacientes ingresados en un hospital son portadores de este patobionte, aunque sólo un tercio de los mismos manifestará diarrea, permaneciendo los demás asintomáticos<sup>[7]</sup>. De esta manera, todos los portadores de *C. difficile* se convierten en el reservorio del agente infeccioso, facilitando la diseminación de las esporas por el ambiente hospitalario. Las esporas resisten durante largos periodos de tiempo a condiciones ambientales extremas y tratamientos químicos, contribuyendo así a la supervivencia del microorganismo. Éstas pueden transmitirse de un paciente a otro por vía feco-oral, o incluso por medio del personal sanitario<sup>[7]</sup>.

## **2.3. *Antecedentes históricos del trasplante de microbiota fecal.***

Con el objetivo de restablecer el equilibrio de la composición intestinal, se ha desarrollado una terapia conocida como trasplante de microbiota fecal (TMF). El TMF consiste en la administración de contenido fecal desde un individuo sano a un paciente con el fin de restaurar la microbiota intestinal protectora. El uso de esta revolucionaria técnica en el tratamiento de patologías intestinales ha cobrado importancia en los últimos años, pero aunque parezca algo novedoso, son varios los precedentes del empleo de esta forma de bacterioterapia que podemos encontrar a lo largo de la historia de la medicina.

Ya en el siglo IV, el médico tradicional Ge Hong utilizó suspensiones de heces humanas administradas por vía oral en pacientes con intoxicación alimentaria o diarrea severa. Más tarde, en el siglo XVI, Li Shizhen describió el uso de preparados de materia fecal conocidos como “sopa amarilla” para tratar diferentes molestias intestinales como dispepsia, estreñimiento, diarrea o dolor abdominal<sup>[9]</sup>. No sólo se han documentado casos de trasplante de heces en humanos, sino también en la medicina veterinaria; en el siglo XVII, Fabricio di Aquapendente describió la ingesta de heces en el ganado rumiante para aliviar ciertos padecimientos intestinales como la acidosis rumial<sup>[10]</sup>. En el siglo XX, Ralph Lewin informó de la recomendación de los beduinos de consumir heces frescas y calientes de camellos como un remedio para la disentería bacteriana, cuya eficacia fue confirmada por los soldados alemanes en África durante la Segunda Guerra Mundial<sup>[11,12]</sup>. Tenemos que esperar hasta 1958 para encontrar la primera publicación importante llevada a cabo por Eiseman y colaboradores en la que se demuestra el éxito, sin apenas efectos adversos, del empleo de enemas fecales de retención para el tratamiento de la colitis fulminante producida por *Clostridium difficile*. Más tarde, en 1989, el investigador Justin Bennet, quien padecía colitis ulcerosa, se convierte en la

primera persona en autoimplantarse materia fecal por enema de retención, manifestándose asintomático en los seis meses posteriores al procedimiento<sup>[3]</sup>.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

La información bibliográfica recogida para la elaboración de este Trabajo de Fin de Grado se obtuvo mediante una revisión de la literatura accesible a través del Punto Q de la Biblioteca de la Universidad de La Laguna.

La búsqueda de información se realizó utilizando las siguientes palabras clave: fecal microbiota transplantation (trasplante de microbiota fecal); stool transplant (trasplante de heces); *Clostridium difficile* infection (infección por *Clostridium difficile*); stool bank; FMT; ICD; economic evaluation of fecal microbiota transplantation; fecal microbiota transplantation cost; regulation of microbiota transplant; fecal microbiota transplant protocol.

Los resultados se refinaron por colección y por fecha de creación, y fueron ordenados por orden de relevancia, seleccionando revisiones y artículos publicados a lo largo de los últimos 10 años en las principales bases de datos: MEDLINE/PubMed, Scopus, Science Citation Index Expanded, ScienceDirect Journals, Wiley, Elsevier, Nature Publishing Group y Social Sciences Citation Index.

Asimismo, fueron consultados documentos científicos de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

### **4. OBJETIVO DEL TRABAJO**

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo la descripción de las características de la técnica del trasplante de microbiota fecal, así como la evaluación de su eficacia terapéutica en diferentes patologías intestinales, en particular frente a la infección por *Clostridium difficile* como alternativa a la antibioterapia.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. *Características de la infección por Clostridium difficile (ICD).*

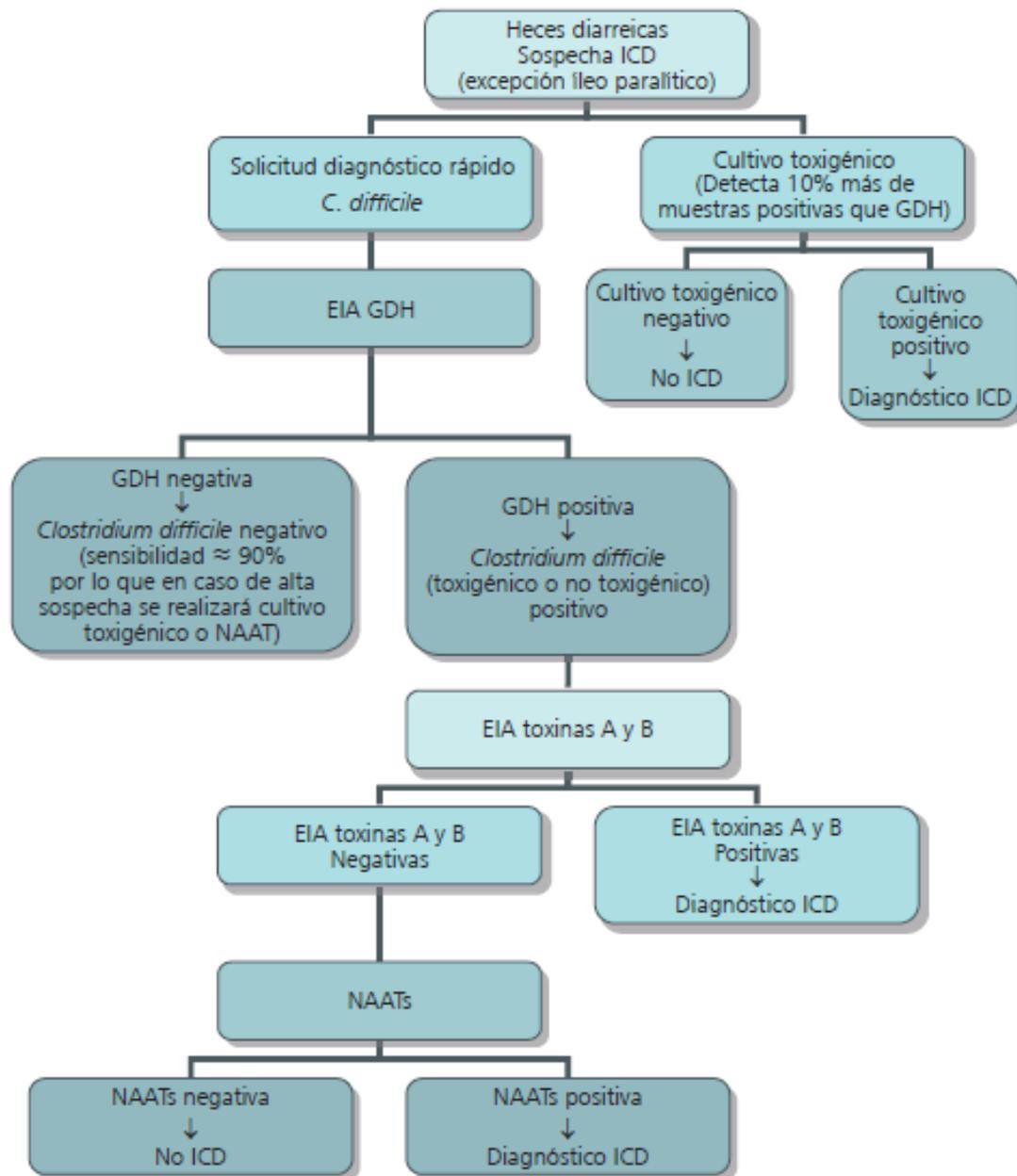
La ICD comienza con la ingestión del microbio o alguna de sus formas vegetativas. La terapia antimicrobiana puede producir un desequilibrio de la microbiota intestinal normal, una alteración de la motilidad y una acción tóxica sobre la mucosa, propiciando así la adquisición y/o proliferación del clostridio<sup>[7]</sup>. Una vez en el intestino grueso, *C. difficile* comenzará su proceso patogénico con la fase de colonización, fijándose a la mucosa mediante adhesinas y penetrando ayudado por su flagelo y secreción de proteasas<sup>[8]</sup>. A continuación tiene lugar la fase de producción de toxinas; las cepas toxigénicas de *C. difficile* poseen un locus de patogenicidad (PaLoc) donde se localizan los genes *tcA* y *tcB*, que codifican para las citotoxinas A y B. Ambas toxinas son mono-glucosil-transferasas que catalizan la glucosilación e inactivan Rho-GTPasas, causando la desestructuración del citoesqueleto y la muerte celular<sup>[8,13]</sup>.

La ICD causa millones de infecciones en humanos cada año, aumentando su incidencia en la última década, especialmente con la aparición de la cepa hipervirulenta B1/NAP1/027<sup>[2]</sup>. La posibilidad de adquirir la infección se ve también incrementada por factores de riesgo como el uso de antibióticos (especialmente clindamicina, penicilinas, cefalosporinas y fluoroquinolonas)<sup>[7,8,13,14]</sup>, inhibidores de la bomba de protones, edad avanzada, hospitalización, comorbilidad, inmunosupresión o enfermedad inflamatoria intestinal previa<sup>[7]</sup>.

Durante el año 2000, en Estados Unidos, se diagnosticaron 139000 casos de ICD, pasando a ser 500000 en 2011. El número de muertes atribuidas a esta enfermedad también aumentó exponencialmente pasando de 3000 a 30000 en el mismo periodo de tiempo<sup>[13,15,16]</sup>. Dado que en España la ICD no es una enfermedad de declaración obligatoria, no existen datos oficiales de su incidencia, aunque se estima que se producen alrededor de 30000 casos anuales, lo que conlleva un gasto asociado superior a los 100 millones de euros<sup>[13]</sup>.

La ICD se puede presentar con diferentes manifestaciones clínicas, desde portadores asintomáticos, a diarrea, colitis pseudomembranosa fulminante, megacolon tóxico o incluso la muerte<sup>[7,13,17]</sup>. El síntoma fundamental de la ICD es la diarrea, que suele comenzar con el uso de antibióticos, o aparecer semanas después de haberlos retirado. Tras un primer episodio de diarrea, ésta puede volver a aparecer en un 20% de los casos, llegando hasta un 60% en pacientes que hayan presentado una primera recurrencia<sup>[13,17]</sup>. La ICD puede cursar con deposiciones abundantes de consistencia acuosa o mucosa acompañadas de fiebre, dolor abdominal, leucocitosis, hipoalbuminemia y aumento de la proteína C reactiva<sup>[7,17,18]</sup>.

El reconocimiento de estos síntomas es fundamental para un diagnóstico basado en una combinación de criterios clínicos y datos de laboratorio: aparición de diarrea, presencia de toxinas A y/o B (Fig. 1) e identificación de pseudomembranas en el colon<sup>[17]</sup>.



**Fig. 1.** Algoritmo diagnóstico recomendado para confirmar diarrea asociada a infección por *Clostridium difficile*. ICD: infección por *Clostridium difficile*. GDH: glutamato deshidrogenasa; EIA: enzimoimmunoanálisis. NAATs: técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. (Tomado de [8]).

## 5.2. Tratamiento de la ICD.

La primera medida tras la confirmación de la ICD es la retirada, en lo posible, de todo antibiótico con el que se esté tratando al paciente, o su sustitución por otro con menor efecto anaerobicida<sup>[7,8,17]</sup>. La recomendación del tratamiento a seguir depende de la gravedad de la enfermedad atendiendo a una serie de criterios clínicos y analíticos (Fig. 2) en función de los cuales se escoge el tratamiento antibiótico más adecuado<sup>[17]</sup>.

SEVERIDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	TRATAMIENTO
PORTADOR ASINTOMÁTICO	Sin síntomas o signos.	Sin terapia indicada.
LEVE *1	Diarrea leve (3-5 mov./día). Afebril, leve malestar o sensibilidad abdominal, sin alteraciones relevantes en exs. de laboratorio.	Cese de antibiótico predisponente. Hidratación. Seguimiento del estado clínico y/o Metronidazol 500mg tres veces/día por 10 días o monitoreo ambulatorio sin administración de antibióticos.
MODERADO	Diarrea sin sangre, moderadas molestias o sensibilidad abdominal, náuseas con vómitos ocasionales, deshidratación. Rc. Leucocitos > 15000/mm <sup>3</sup> . BUN o creatinina sobre nivel basal.	Cese de antibiótico predisponente. Considerar hospitalización. Hidratación. Monitoreo de estado clínico y administración de Metronidazol oral 500mg tres veces/día o tratamiento de primera línea con Vancomicina oral 125mg cuatro veces/día durante 14 días.
GRAVE	Diarrea severa o con sangre. Colitis pseudomembranosa, vómitos, íleo, temperatura > 38,9°C. Rec. Leucocitos > 20000/mm <sup>3</sup> . Albúmina < 2,5 mg/dl, insuficiencia renal aguda.	Hospitalización. Vancomicina oral o por SNG (500mg por cuatro/días). Con o sin Metronidazol IV (500mg por tres veces/día) o Fidaxomicina (200 mg dos veces/día por 10 días) en reemplazo de Vancomicina si el riesgo de recurrencia es alto.
COMPLICADO	Megacolon tóxico, peritonitis, distress respiratorio e inestabilidad hemodinámica.	Antibiótico como es en infección grave. Evaluación por cirujano ante eventual colectomía o ileostomía derivativa con lavados colónicos de Vancomicina. Considerar trasplante de microbiota fecal o antibióticos adicionales.
Primera recurrencia		Vancomicina oral (125mg cuatro veces/día por 14 días) o Fidaxomicina (200mg dos veces/día por 10 días)
Segunda recurrencia		Vancomicina en un régimen de pulsos decreciente *2. Trasplante de microbiota fecal o Fidaxomicina (200mg dos veces/día por 10 días).
<p>*1 Leve se considera sólo si se produce en pacientes ambulatorios.  *2 Régimen de pulsos decrecientes:  Vancomicina 125mg, cuatro veces/día por 1 semana.  Vancomicina 125mg, tres veces/día por 1 semana.  Vancomicina 125mg, dos veces/día por 1 semana.  Vancomicina 125mg, una vez/día por 1 semana.  Vancomicina 125mg, una vez/día por medio por 1 semana.  Vancomicina 125mg, cada tres días por 1 semana.</p>		

**Fig. 2.** Tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* según manifestaciones clínicas. (Tomado de [7]).

El tratamiento estándar para la ICD se basa en el uso de metronidazol en casos leves a moderados y de vancomicina para casos más graves o recurrentes<sup>[6,9]</sup>. En aproximadamente un 20% de los casos, tras la aparente curación, se produce un nuevo episodio de enfermedad, y después de dos o más de estos episodios la tasa de recurrencia posterior puede aumentar hasta el 65%<sup>[15]</sup>. Estas recurrencias pueden ser debidas a una curación incompleta de la infección inicial o a una reinfección por una

cepa diferente, incluyendo la selección de cepas resistentes a los antibióticos utilizados en el tratamiento. Tras una primera recidiva se ha administrado fidaxomicina, un macrólido inhibidor de la ARN polimerasa, de eficacia similar a la vancomicina, pero con un estrecho espectro de acción contra *C. difficile* que preserva la microbiota colónica provocando un menor índice de recaídas<sup>[9,13]</sup>, aunque su elevado coste hace que su empleo sea limitado. No obstante, se ha comprobado que, en general, la eficacia del tratamiento con antibióticos disminuye a medida que se suceden las recurrencias<sup>[9,15]</sup>.

Como alternativas al tratamiento de la ICD con antibióticos, se han probado distintas estrategias terapéuticas entre las cuales se cuenta el uso de probióticos, en especial *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus rhamnosus*, quienes han demostrado ser efectivos en la disminución de recidivas de la ICD<sup>[8]</sup>. También se ha comprobado una disminución del riesgo de desarrollar ICD utilizando preparados que contienen *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*<sup>[1,8]</sup>. Sin embargo, la administración de probióticos no produce una colonización duradera en el entorno intestinal, debido a la gran diversidad microbiana del medio y su dificultad para establecerse en el mismo, lo que supone que no se recomiende su uso de manera sistemática<sup>[8]</sup>.

También se ha observado una disminución de las recurrencias con el empleo de resinas de intercambio iónico como colestiramina o tolevamer, aunque su eficacia resulta menor que la de la vancomicina<sup>[8,17]</sup>. Estrategias como la inmunomodulación o la vacunación frente a las toxinas de *C. difficile* parecen esperanzadoras, pero se encuentran aún en fase de estudio, por lo que, presumiblemente, su efectividad podría demostrarse a más largo plazo<sup>[8,17]</sup>.

Entre las alternativas a la antibioterapia hasta ahora ensayadas en el tratamiento de la ICD, el trasplante de microbiota fecal es la única que ha demostrado que puede ser superior en eficacia al uso de metronidazol, vancomicina y fidaxomicina en episodios recurrentes de la ICD<sup>[3,6]</sup>. Además de su elevada tasa de éxito en la curación de la ICD, esta técnica presenta como ventajas su ausencia, prácticamente, de efectos adversos, y su gasto sanitario más comedido<sup>[6,15]</sup>.

### **5.3. Características del trasplante de microbiota fecal (TMF).**

El TMF consiste en la administración de materia fecal humana procedente de un donante sano, debidamente preparada y procesada, en el tracto gastrointestinal de un paciente con ICD a fin de restaurar la microbiota intestinal normal, revertir el proceso de disbiosis y generar resistencia a la colonización de *C. difficile*<sup>[15]</sup>.

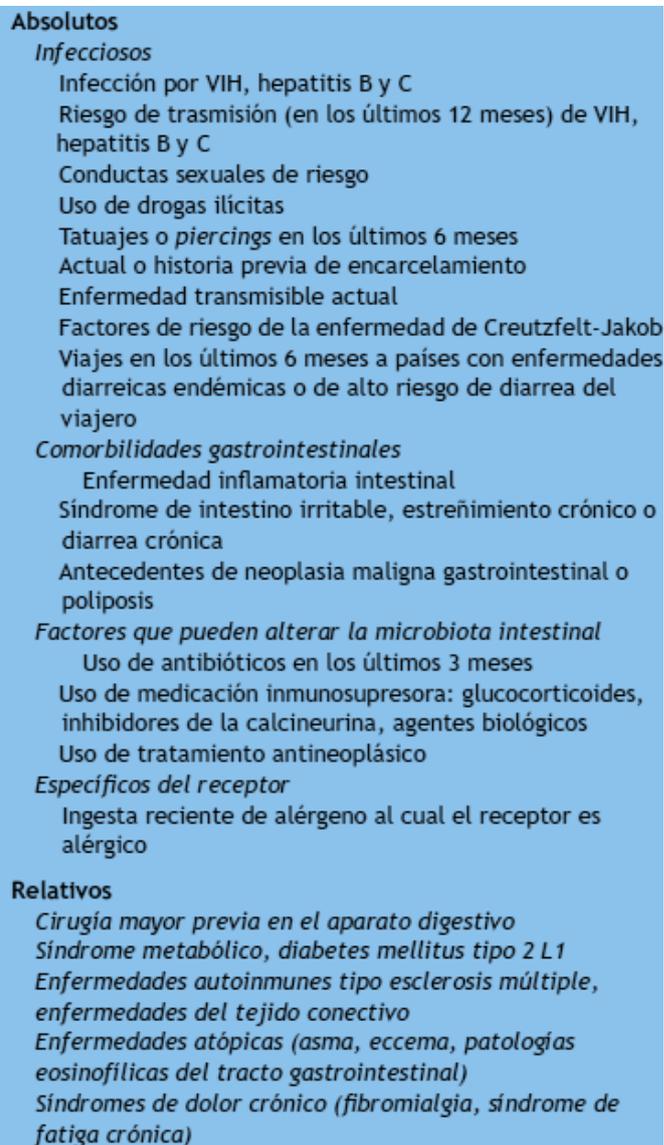
Las principales indicaciones del TMF son:

- ICD recurrente.
- ICD moderado que no responde a la terapia antibacteriana estándar.
- ICD grave sin respuesta a la terapia estándar.

Si bien el TMF fue considerado como fármaco en 2013 por la FDA, se creyó oportuno tratarlo como producto biológico, atendiendo a su naturaleza<sup>[19-22]</sup>. A pesar de ello, actualmente su uso sigue sin estar estandarizado, lo que ha exigido el desarrollo de un protocolo para llevar a cabo la técnica<sup>[21]</sup>.

### Preparación del donante

Los donantes deben ser individuos sanos emparentados o no con el paciente, aunque se han obtenido mejores resultados con donantes no emparentados debido a una composición microbiana intestinal diferente a la del entorno del paciente<sup>[3,12,14]</sup>. Con el objetivo de evitar una posible transmisión de enfermedades, los donantes son sometidos a una entrevista y una serie de pruebas de sangre y heces que determinarán su aptitud para ceder su material fecal en base a unos criterios de exclusión (Fig. 3).



<b>Absolutos</b>
<i>Infeciosos</i>
Infección por VIH, hepatitis B y C
Riesgo de transmisión (en los últimos 12 meses) de VIH, hepatitis B y C
Conductas sexuales de riesgo
Uso de drogas ilícitas
Tatuajes o <i>piercings</i> en los últimos 6 meses
Actual o historia previa de encarcelamiento
Enfermedad transmisible actual
Factores de riesgo de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Viajes en los últimos 6 meses a países con enfermedades diarreicas endémicas o de alto riesgo de diarrea del viajero
<i>Comorbilidades gastrointestinales</i>
Enfermedad inflamatoria intestinal
Síndrome de intestino irritable, estreñimiento crónico o diarrea crónica
Antecedentes de neoplasia maligna gastrointestinal o poliposis
<i>Factores que pueden alterar la microbiota intestinal</i>
Uso de antibióticos en los últimos 3 meses
Uso de medicación inmunosupresora: glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina, agentes biológicos
Uso de tratamiento antineoplásico
<i>Específicos del receptor</i>
Ingesta reciente de alérgeno al cual el receptor es alérgico
<b>Relativos</b>
<i>Cirugía mayor previa en el aparato digestivo</i>
<i>Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 L1</i>
<i>Enfermedades autoinmunes tipo esclerosis múltiple, enfermedades del tejido conectivo</i>
<i>Enfermedades atópicas (asma, eccema, patologías eosinofílicas del tracto gastrointestinal)</i>
<i>Síndromes de dolor crónico (fibromialgia, síndrome de fatiga crónica)</i>

Fig. 3. Criterios de exclusión del donante de microbiota fecal. (Tomado de [23]).

### Preparación del receptor

El paciente que va a ser sometido a la infusión de heces debe ser informado del procedimiento en todo momento y dar su consentimiento. Al igual que ocurre con el donante, no todos los receptores son aptos para el TMF. Se descartan mujeres gestantes, pacientes con menos de 3 meses de esperanza de vida, inmunosupresión o uso prolongado de corticoides<sup>[3,17]</sup>.

Entre cuatro y cinco días antes del trasplante se administran 500mg de vancomicina cada 6 horas, suspendiéndose la noche antes al procedimiento<sup>[15,17]</sup>. El día previo al TMF se proporciona una solución evacuable como polietilenglicol para reducir la densidad de bacterias de *C. difficile*<sup>[3,17]</sup>. Si la vía de administración es a través de colonoscopia o enema de retención, se proporcionan 2mg de loperamida cada 2 horas con un máximo de 8mg para facilitar la retención del material trasplantado; si es a través de sonda nasogástrica se administran 20mg de omeprazol la noche anterior y la mañana del procedimiento para atenuar cualquier efecto perjudicial de las secreciones gástricas sobre la microbiota trasplantada<sup>[3,15]</sup>.

### Preparación de las muestras

Para preparar las muestras se toman cantidades superiores a 50g de heces frescas para evitar riesgos de recidivas<sup>[3,17]</sup>, se diluyen en suero salino fisiológico o agua hasta un volumen de 50 a 500ml, apreciándose mayor tasa de resolución empleando suero salino y a mayor volumen infundido<sup>[3]</sup>. Posteriormente se homogeneizan en una batidora y se filtran para que, finalmente, puedan ser trasplantadas al paciente en un periodo menor a 6 horas y nunca mayor a 24 horas<sup>[3,17]</sup>.

### Ruta de entrega

Para la administración de las heces se han utilizado varias vías, pero no existe una ruta óptima de administración ni tampoco una diferencia significativa en la eficacia de un método frente a otro, por lo que dependerá de las necesidades y del estado de salud del paciente<sup>[15]</sup>.

- *TMF por tracto gastrointestinal superior*: fundamentalmente son las vías nasogástrica, nasoduodenal y nasoyeyunal. Permiten llegar al íleon terminal y al colon, aunque presentan como inconvenientes la necesidad de trasplantar volúmenes más pequeños por riesgo de aspiración y el posible rechazo del paciente<sup>[2,3,17]</sup>.
- *TMF por tracto gastrointestinal inferior*: hace referencia a la colonoscopia y a los enemas de retención. La colonoscopia permite administrar un mayor volumen de suspensión fecal y evaluar el aspecto de la mucosa para valorar el estado de la ICD y poder instilar la suspensión en aquellas zonas donde predomine la

presencia de colonias de *C. difficile*<sup>[23]</sup>. Sin embargo es una técnica más costosa, que puede provocar perforaciones en el colon y que produce rechazo por parte del paciente. Por su parte, los enemas de retención, a pesar de llegar sólo al ángulo esplénico, han demostrado una eficacia muy similar. Además, es un procedimiento cómodo para el paciente, barato y seguro<sup>[17]</sup>.

- *Cápsulas de administración oral*: para preparar las cápsulas se mezcla la materia fecal, se tamiza y centrifuga para después suspenderla en una solución salina estéril con glicerol al 10%. Posteriormente se encapsula dos veces en cápsulas de hipromelosa y éstas se almacenan a -80 °C, pudiendo permanecer congeladas hasta 6 meses<sup>[24]</sup>. Esta formulación es mucho mejor tolerada por los pacientes; además de su bajo coste cabe destacar su seguridad sin riesgos de perforación, similar efectividad y la posibilidad de utilizarla en tratamiento ambulatorio<sup>[24,25]</sup>.

En general, el TMF es un procedimiento seguro, con una eficacia que ronda el 90% por cualquiera de sus vías<sup>[3,14,21,23,24]</sup>, que disminuye drásticamente el número de recidivas desde el primer tratamiento<sup>[3]</sup>, obteniendo mejores resultados que la terapia antimicrobiana<sup>[3,6,14]</sup>, y con una relación coste-eficacia favorable<sup>[6,15]</sup>. Otra de sus ventajas es que evita la selección de cepas resistentes a antibióticos. Sus efectos adversos se limitan a dolor abdominal, diarrea, flatulencias, náuseas, vómitos, estreñimiento, fiebre o cefalea, siendo todos transitorios y, prácticamente, sin relevancia<sup>[23]</sup>. Todo ello hace pensar que el TMF es una importante alternativa terapéutica al uso de antibióticos en las recurrencias de ICD.

Además de en la ICD, el empleo del TMF se está extendiendo a otras patologías intestinales, metabólicas e inmunológicas donde se aprecia una alteración de la microbiota intestinal, presentando interesantes resultados. Sujetos afectados con síndrome de intestino irritable, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn han manifestado resolución o mejoría después de TMF<sup>[10,12,23]</sup>. Aquellos con estreñimiento predominante informaron de alivio en la defecación, hinchazón y dolor abdominal. Enfermos tratados con TMF por colitis ulcerosa, resultaron normalizar sus niveles de plaquetas en la púrpura trombocitopénica idiopática<sup>[10,26]</sup>. Individuos con esclerosis múltiple a los que se les ofreció el TMF para el estreñimiento crónico, mostraron la resolución tanto de los síntomas intestinales, como también de los neurológicos<sup>[10,12,23,26]</sup>. Pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 han confirmado una mejor sensibilidad a la insulina después del TMF<sup>[3,12,23,26]</sup>.

Así pues, aunque sea necesario realizar más pruebas y estudios que avalen su eficacia en otras patologías, no cabe duda que los resultados obtenidos hasta el momento son esperanzadores, y hacen creer que el TMF pueda tener otras aplicaciones más allá del tratamiento de la ICD.

## 6. CONCLUSIONES

1. El acusado incremento en la incidencia, recurrencia y morbimortalidad de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) en el ámbito hospitalario, debido a la gran facilidad de diseminación de esta bacteria, exige el estricto cumplimiento de las medidas higiénico sanitarias en los centros hospitalarios y residencias, llegando al aislamiento de los enfermos si fuera necesario, especialmente en casos de ICD manifiesta.
2. La eficacia limitada del tratamiento de la ICD con antibióticos, especialmente en los casos de multirrecurrencia, unida al aumento de las resistencias bacterianas consecuencia del elevado consumo actual de antibióticos hacen necesario el empleo de estrategias terapéuticas alternativas entre las cuales destaca, por su eficacia y carencia de efectos adversos importantes, el trasplante de microbiota fecal (TMF).
3. El elevado porcentaje de curaciones obtenido en el tratamiento de la ICD mediante TMF y la drástica disminución del número de recurrencias permiten concluir que esta técnica debería ser utilizada como tratamiento de primera elección tras la primera recidiva.
4. Resulta necesario completar nuevos estudios que avalen la seguridad y eficacia a largo plazo del TMF como herramienta terapéutica, no sólo para el tratamiento de la ICD, sino también para aquellas otras patologías en las que se ha comprobado que existe relación entre la alteración de la microbiota intestinal y la enfermedad.
5. Es, asimismo, necesaria la estandarización de la técnica del TMF y su regulación mediante un protocolo definido, lo que favorecería su aplicación de manera más rápida y precisa a nivel hospitalario. Contar con un banco de heces de donantes anónimos que hayan superado los requisitos exigidos simplificaría también el procedimiento, haciendo que el tratamiento pueda llegar al paciente lo antes posible.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim, D., Y Zeng, M., Núñez, G. The interplay between host immune cells and gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *Experimental & Molecular Medicine*. 2017. Vol. 49 (5), p. 339.
2. Dodin, M., Katz, D. E. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *International Journal of Clinical Practice*. 2014. Vol. 68 (13), pp. 363-368.
3. Rodríguez de Santiago, E., García de Paredes, A. G., Ferre Aracil, C., Aguilera Castro, L., López San Román, A. Trasplante de Microbiota Fecal: Indicaciones, Metodología y Perspectivas Futuras. *Revista Argentina de Coloproctología*. 2015. Vol. 26 (4), pp. 225-234.
4. Ferre Aracil, C., Aguilera Castro, L., Rodríguez de Santiago, E., García García de Paredes, A., López San Román, A. Trasplante de microbiota fecal: algo más que una curiosidad terapéutica. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2015. Vol. 107 (7), pp. 399-401.
5. Reigadas, E., Olmedo, M., Valerio M., Vázquez-Cuesta, S., Alcalá, L., Marín, M., Muñoz, P., Bouza, E. Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: Experience, protocol and results. *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*. 2018. Vol. 31 (5), pp. 411-418.
6. Arbel, L., Hsu, E., McNally, K. Cost-Effectiveness of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Literature Review. *Cureus*. 2017. Vol. 9 (8), p. e1599.
7. Sabah Telias, S. Diarrea asociada a antibióticos. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2015. Vol. 26 (5), pp. 687-695.
8. Pérez, M., Hurtado, A. I., Couto, I., Gutiérrez, J. M., Seoane, L., Suárez, J. M., Galeiras, R. Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile*. *Revista chilena de infectología*. 2013. Vol. 30 (2), pp. 165-185.
9. McCune, V. L., Struthers, J.K., Hawkey, P.M. Faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: A review. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014. Vol. 43 (3), pp. 201-206.
10. Vrieze, A., De Groot, P. F., Koote, R. S., Knaapen, M., Van Nood, E., Nieuwdorp, M. Fecal transplant: A safe and sustainable clinical therapy for restoring intestinal microbial balance in human disease? *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. 2013. Vol. 27 (1), pp.127-137.

11. Vaishnavi, C. Fecal microbiota transplantation for management of *Clostridium difficile* infection. Indian Journal of Gastroenterology. 2014. Vol. 33 (4), pp. 301-307.
12. Smits, L. P., Bouter, K. E., De Vos, W. M., Borody, T. J., Nieuwdorp, M. Therapeutic Potential of Fecal Microbiota Transplantation. Gastroenterology. 2013. Vol. 145 (5), pp. 946-953.
13. Alcalá Hernández, L., Marín Arriaza, M., Mena Ribas, A., Niubó Bosh, J. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2015. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia53.pdf> (Consultado el 24/01/2019).
14. Kleger, A., Schnell, J., Essig, A., Wagner, M., Bommer, M., Seufferlein, T., Härter, G. Fecal Transplant in Refractory *Clostridium difficile* Colitis. Deutsches Ärzteblatt international. 2013. Vol. 110 (7), pp. 108-115.
15. Gutiérrez Armesto, A., Baños Álvarez, E., Isabel Gómez, R. Trasplante de microbiota fecal en infección recurrente por *Clostridium difficile*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). 2016. Disponible en: [http://www.aetsa.org/download/publicaciones/08\\_AETSA\\_Trasplante-de-Microbiota-Fecal\\_DEF\\_NIPO.pdf](http://www.aetsa.org/download/publicaciones/08_AETSA_Trasplante-de-Microbiota-Fecal_DEF_NIPO.pdf) (Consultado el 24/01/2019).
16. Chu, N. D., Smith, M. B., Perrotta, A. R., Kassam, Z., Alm, E. J. Profiling living Bacteria Informs Preparation of Fecal Microbiota Transplantations. PLoS ONE. 2017. Vol. 12 (1), p. e0170922.
17. Rodríguez Pardo, D., Mirelis, B., Navarro, F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2013. Vol. 31 (4), pp. 254-263.
18. Meyer, L., Espinoza, R., Quera, R. Infección por *Clostridium difficile*: Epidemiología, Diagnóstico y Estrategias Terapéuticas. Revista Médica Clínica Las Condes. 2014. Vol. 25 (3), pp. 473-484.
19. Lagier, J. C. Faecal microbiota transplantation: from practice to legislation before considering industrialization. Clinical Microbiology and Infection. 2014. Vol. 20 (11), pp. 1112-1118.

20. Aroniadis, O. C., Brandt, L. J. Intestinal Microbiota and the Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Gastrointestinal Disease. *Gastroenterology & Hepatology*. 2014. Vol. 10 (4), pp. 230-237.
21. Marra, F., Ng, K. Controversies Around Epidemiology, Diagnosis and Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *Drugs*. 2015. Vol. 75 (10), pp. 1095-1118.
22. Woodworth, M. H., Neish, E. M., Miller, N. S., Dhere, T., Burd, E. M., Carpentieri, C., Sitchenko, K. L., Kraft, C. S. Laboratory Testing of Donors and Stool Samples for Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 2017. Vol. 55 (4), pp. 1002-1010.
23. García García de Paredes, A., Rodríguez de Santiago, E., Aguilera Castro, L., Ferre Aracil, C., López San Román, A. Trasplante de Microbiota Fecal. *Gastroenterología y Hepatología*. 2015. Vol. 38 (3), pp. 123-134.
24. Youngster, I., Mahabamunuge, J., Systrom, H. K., Sauk, J., Khalili, H., Levin, J., Kaplan, J. L., Hohmann, E. L. Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Medicine*. 2016. Vol. 14 (1), p. 134.
25. Cheminet, G., Kapel, N., Bleibtreu, A., Sadou-Yaye, H., Bellanger, A., Duval, X., Joly, F., Fantin, B., de Lastours, V. Fecal microbiota transplantation with frozen capsules for relapsing *Clostridium difficile* infections: the first experience from 15 consecutive patients in France. *Journal of Hospital Infection*. 2018. Vol. 100 (2), pp. 148-151.
26. Borody, T. J., Brandt, L. J., Paramsothy, S. Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2014. Vol. 30 (1), pp. 97-105.