



ORIGINAL

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*



Antonio López-Sanromán^{a,b,*}, Enrique Rodríguez de Santiago^a,
Javier Cobo Reinoso^{b,c}, Rosa del Campo Moreno^{b,d}, José Ramón Foruny Olcina^{a,b},
Sergio García Fernández^d, Ana García García de Paredes^a, Lara Aguilera Castro^a,
Carlos Ferre Aracil^a y Agustín Albillos Martínez^{a,b,e}

^a Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

^c Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^d Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^e Universidad de Alcalá de Henares, CIBERHD, Madrid, España

Recibido el 27 de diciembre de 2016; aceptado el 13 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 19 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Trasplante de
microbiota fecal;
Colonoscopia;
Clostridium difficile

Resumen

Introducción: La recurrencia de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) es frecuente y a menudo difícil de controlar. El trasplante de microbiota fecal (TMF) es una opción terapéutica avalada en estos casos, aunque se desconoce su aplicabilidad y efectividad en nuestro medio. **Objetivos:** Analizar los aspectos técnicos, seguridad y efectividad del primer programa consolidado de TMF en España.

Métodos: Estudio retrospectivo descriptivo de todos los pacientes con ICD recurrente tratados mediante TMF por colonoscopia en un hospital de tercer nivel tras la implantación de un protocolo multidisciplinar entre marzo de 2015 y septiembre 2016.

Resultados: Se realizaron 13 TMF en 12 pacientes (11/12; 91,7% mujeres) con una mediana de edad de 84,6 años (rango: 38,2-98,2). En todos los casos la indicación fue la recurrencia de la ICD. Los pacientes habían presentado una mediana de 3 episodios previos de ICD (rango: 2-6) y en todos había fracasado el tratamiento con fidaxomicina. Todos los procedimientos se realizaron mediante colonoscopia. La efectividad con una sesión de TMF fue del 91,7% (11/12; IC 95%: 64,6-98,5%). En la paciente no respondedora se realizó un segundo TMF a los 17 días con desaparición de la sintomatología. No se registraron efectos adversos secundarios al procedimiento endoscópico ni al TMF tras una mediana de seguimiento de 6,5 meses (rango: 1-16 meses). Dos pacientes fallecieron durante el seguimiento por causas no relacionadas con el TMF.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alsanroman@salud.madrid.org (A. López-Sanromán).

KEYWORDS

Faecal microbiota
transplantation;
Colonoscopy;
Clostridium difficile

Conclusiones: El TMF por colonoscopia es una alternativa terapéutica efectiva y segura en la recurrencia de la ICD. Se trata de un procedimiento sencillo que debería implementarse en más centros en nuestro entorno.

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Results of the implementation of a multidisciplinary programme of faecal microbiota transplantation by colonoscopy for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection

Abstract

Introduction: Recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI) is common and often difficult to manage. Faecal microbiota transplant (FMT) is an effective therapeutic tool in these cases, although its applicability and effectiveness in Spain is currently unknown.

Aim: To analyse the technical aspects, safety and effectiveness of the first consolidated FMT programme in Spain.

Methods: Retrospective descriptive study of all patients with recurrent CDI treated with FMT performed by colonoscopy in a tertiary centre after the implementation of a multidisciplinary protocol between March 2015 and September 2016.

Results: A total of 13 FMT were performed in 12 patients (11/12; 91.7% women) with a median age of 84.6 years (range: 38.2-98.2). Recurrence of CDI was the indication for FMT in all cases. Patients had suffered a median of 3 previous episodes of CDI (range: 2-6) and all had failed treatment with fidaxomicin. All procedures were performed by colonoscopy. Effectiveness with one session of FMT was 91.7% (11/12; 95% CI: 64.6 to 98.5%). In the non-responder patient, a second FMT was performed 17 days after the first procedure, with disappearance of symptoms. No side effects related to the endoscopic procedure or the FMT were recorded after a median follow-up of 6.5 months (range: 1-16 months). Two patients died during follow-up due to causes unrelated to FMT.

Conclusion: FMT by colonoscopy is an effective and safe therapeutic alternative in recurrent CDI. It is a simple procedure that should be implemented in more centres in Spain.

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

Clostridium difficile (CD) es la primera causa de diarrea nosocomial en el mundo occidental y se asocia a una elevada morbilidad y consumo de recursos sanitarios¹. El tratamiento clásico se basa en la retirada del antibiótico desencadenante y el empleo de metronidazol, vancomicina o, más recientemente, fidaxomicina. A pesar de ello, un número significativo de pacientes no responden al tratamiento inicial o sufren una recurrencia (2-38%) en las primeras 8 semanas².

En el año 1958 Eiseman et al. publicaron una serie de 4 casos de enterocolitis pseudomembranosa tratados exitosamente con enemas de material fecal³. Este abordaje de la enfermedad, conceptualmente desafiante con la visión vigente en aquella época de la microbiota como un elemento nocivo, cayó en el olvido de la comunidad científica durante más de medio siglo. No ha sido hasta la última década, y especialmente durante el último lustro, cuando el trasplante de microbiota fecal (TMF) se ha posicionado como una de las terapias con mayor interés teórico y práctico en el ámbito de la Gastroenterología, los procesos autoinmunes y las enfermedades metabólicas. Las guías de práctica clínica ya incluyen esta modalidad terapéutica como una

alternativa en casos de recurrencias múltiples de infección por CD (ICD) y se dispone de ensayos clínicos sobre su eficacia en enfermedad inflamatoria intestinal⁴⁻⁶. En el año 2013, ante la aparición de los primeros ensayos de TMF en la ICD, diseñamos un programa multidisciplinar (Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Servicio de Microbiología y Servicio de Enfermedades Infecciosas) en nuestro centro. Hasta la fecha, no existen datos que evalúen los resultados del TMF en nuestro país. El objetivo de este trabajo es analizar la efectividad y seguridad del TMF tras la implantación de este programa.

Material y métodos

Diseño y población del estudio

Estudio descriptivo retrospectivo en el que se presentan todos los casos de TMF realizados para el tratamiento de la ICD recurrente en el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid (España) entre marzo de 2015 y septiembre de 2016. El éxito del TMF se ha definido como la ausencia de diarrea (3 o más deposiciones al día) en las 8 semanas posteriores al procedimiento.

Recogida de datos

Se recogieron de la historia clínica y de la base de datos electrónica de la Unidad de Endoscopias (Endobase, Olympus®) variables demográficas, clínicas, analíticas, microbiológicas y endoscópicas mediante un cuaderno de recogida de datos específicamente diseñado con 48 ítems. El seguimiento de los pacientes se ha completado mediante entrevista telefónica y mediante el sistema de información sanitaria Horus que permite visualizar las consultas y sus motivos en atención primaria.

Descripción del protocolo del trasplante de microbiota fecal

Indicación del trasplante de microbiota fecal (receptor)

El Servicio de Enfermedades Infecciosas es el principal responsable del manejo clínico de los pacientes con ICD, y el que habitualmente establece la indicación de TMF. Puesto que fidaxomicina se emplea en los pacientes con elevado riesgo de recurrencia o recurrencias múltiples, se considera candidato potencial a TMF a cualquier paciente que reciba este fármaco (tabla 1). Si el paciente acepta este tratamiento se le remite a la Consulta de Gastroenterología para la selección del donante. En el caso de recurrencia de la ICD confirmada microbiológicamente tras el tratamiento con fidaxomicina el paciente es tratado con vancomicina y se programa la colonoscopia para el TMF, suspendiendo la vancomicina 2 días antes.

Donante

El Servicio de Gastroenterología y Hepatología es el responsable del estudio ambulatorio de los potenciales donantes (tabla 2). En primer lugar se le entrega el consentimiento informado y, tras su firma, se procede a realizar una anamnesis general, exploración clínica y un cuestionario específicamente diseñado (tabla 3). Si tras esta evaluación inicial no existe una contraindicación se obtienen muestras de sangre y heces (tabla 4). El estudio predonación se considera válido durante un periodo de 3 meses desde la primera visita. Se instruye al donante que, si cambia su situación clínica o epidemiológica de forma relevante hasta el día del procedimiento, avise al médico responsable del TMF y lo ponga en su conocimiento. En la mañana del procedimiento, el donante debe aportar en el laboratorio de Microbiología una deposición completa lo más reciente posible. Es preferible que el TMF se realice en las primeras 6 h desde la defecación, no siendo recomendable la utilización de muestras de más de 24 h⁷. Se debe interrogar al donante en ese momento si en los días previos ha presentado algún síntoma de infección (fiebre, diarrea, vómitos, dolor abdominal), si ha consumido en los últimos 5 días alimentos a los que el receptor sea alérgico (conocido o sospechado) o si ha tomado recientemente algún fármaco que pueda influir en la composición de la microbiota (fundamentalmente antibióticos); en cuyo caso la donación no sería válida y el procedimiento debería suspenderse.

Procesamiento 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 ocular. Para la obtención de la solución de microbiota se solubilizan 100 g de material fecal con 500 ml de suero salino fisiológico (ClNa 0,9%) con una batidora destinada exclusivamente para el TMF. Una vez obtenida la solución homogénea se centrifuga para depositar la fibra y las partes insolubles, y se recoge el sobrenadante en 10 jeringuillas de 50 ml de cono estrecho aptas para el colonoscopia. El procesamiento de la muestra debe coordinarse con la Unidad de Endoscopias, para comenzar la preparación unos 30 min antes de la colonoscopia y evitar que la muestra se quede mucho tiempo sin refrigeración, ya que una vez preparadas se conservan a temperatura ambiente para evitar la hipotermia durante la instilación.

Procedimiento endoscópico

La preparación para la colonoscopia se realiza con solución evacuable de polietilenglicol 4 l, con dosis fraccionada, comenzando la tarde previa al TMF. En los pacientes que presenten un peor estado general o comorbilidad significativa se contempla la posibilidad de utilizar soluciones de preparación de menor volumen o realizar la preparación en régimen de hospitalización.

Durante la colonoscopia, todo el personal implicado está equipado con medidas de protección por contacto. Los procedimientos se realizan con sedación como norma general (bien por un anestesiólogo, bien por un endoscopista, en función de las características del paciente). La colonoscopia se realiza con mínima insuflación a la entrada, al llegar al ciego se obtienen 2 biopsias de ciego para estudio microbiológico. Una vez alcanzado el ciego, se procede a iniciar la instilación del TMF a través del canal de trabajo del colonoscopia siguiendo el siguiente esquema en retirada: 350 ml de solución fecal en el colon derecho, 100 ml en el colon transversal y los 50 ml restantes en el colon izquierdo. Durante la extracción del endoscopio se debe evitar la aspiración para evitar la retirada del material trasplantado.

Una vez finalizado el procedimiento y una vez recuperado el paciente de la sedación, se le administran 2 mg de loperamida por vía oral y se le instruye para que intente retener la solución administrada la mayor cantidad de tiempo posible (idealmente durante al menos 4-6 h). Posteriormente debe guardar reposo en cama durante 24 h pudiendo reanudar una dieta ajustada a su situación clínica, sin otras restricciones, a las 6 h del procedimiento.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha llevado a cabo con el programa Stata versión 14.0 (StataCorp®, Texas, EE. UU.). Los datos cuantitativos se presentan utilizando la mediana como medida de tendencia central y el rango como medida de dispersión debido a la marcada asimetría de las distribuciones. Los datos cualitativos se presentan en forma de frecuencias absolutas y relativas. El éxito clínico se ha definido como una variable dicotómica y su intervalo de confianza al 95% se ha estimado con el método de Wilson. No se han realizado

Tabla 1 Criterios de selección y datos a recoger del receptor de TMF

<i>Datos a recoger en la historia clínica</i>	<i>Criterios de inclusión</i>
Enfermedad actual por CD: número de deposiciones diarias, otros síntomas, criterios de gravedad clínicos y analíticos	Firma del consentimiento informado por parte del paciente o de su representante legal
Episodios previos de enfermedad por CD: número, tratamiento recibido y gravedad de los mismos	Edad superior a 18 años
Constantes vitales: tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura axilar, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno	Segunda recidiva (tercer episodio) de la enfermedad por CD tras tratamiento adecuado de los episodios previos
Peso, talla e IMC	<i>Criterios de exclusión</i>
Antecedentes médicos, incluyendo hábitos tóxicos, hábitos sexuales y conductas de riesgo para la transmisión de infecciones	Pacientes en tratamiento inmunosupresor: corticosteroides a altas dosis, inhibidores de la calcineurina, fármacos biológicos, quimioterapia con recuento de neutrófilos < 500
Antecedentes quirúrgicos	Cirrosis hepática descompensada, VIH en estadio C, trasplante de progenitores hematopoyéticos y otras causas de inmunodeficiencia grave
Antecedentes vacunales	Pacientes terminales (expectativa de vida < 2 meses)
Alergias a medicamentos y alimentos	
Viajes recientes: país, región (rural o urbana), tiempo de estancia, dieta, actividades, etc.	
Embarazos, transfusiones, trasplantes u otras situaciones con riesgo de aloinmunización	
Tratamiento médico habitual y el esporádico en los últimos 3 meses (especialmente IBP y antibióticos)	
Antecedentes familiares relevantes	
Dieta habitual	
Exploración física completa	

CD: *Clostridium difficile*; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IMC: índice de masa corporal; TMF: trasplante de microbiota fecal; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2 Criterios de inclusión y de exclusión del donante

<i>Criterios de exclusión</i>	<i>Criterios de inclusión</i>
Incapacidad legal para otorgar el consentimiento informado	Firma del consentimiento informado
Enfermedades infecciosas potencialmente transmisibles	Edad de 18 a 65 años
Trabajadores sanitarios	IMC entre 18 y 35 kg/m ²
Contactos o conductas de riesgo en los últimos 12 meses	Buen estado general de salud (ECOG 0)
Tatuajes o <i>piercing</i> en los últimos 6 meses	
Viaje en el último año a países con enfermedades diarreicas endémicas o con alto riesgo de diarrea del viajero (según OMS)	
Uso de antibióticos, IBP o fármacos inmunosupresores en los últimos 3 meses	
Consumidor de más de 28 UBE semanales	
Consumo de drogas ilícitas	
Diarrea aguda o crónica	
Estreñimiento (criterios Roma III)	
Cirugía mayor en el aparato digestivo, excluyendo apendicectomía	
Proceso oncológico activo o historia de cáncer en los últimos 10 años	
Enfermedad inflamatoria intestinal	
SII o dispepsia funcional (criterios Roma III)	
Hepatopatía o enfermedad renal crónicas	
Enfermedades autoinmunes y sistémicas	
Síndrome metabólico (criterios ATP III)	
Enfermedad neuropsiquiátrica	
Enfermedad vascular significativa	

ATP: Adult Treatment Panel; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IMC: índice de masa corporal; OMS: Organización Mundial de la Salud; SII: síndrome del intestino irritable; UBE: unidades de bebida estándar.

Tabla 3 Cuestionario para la selección de donantes

Como usted sabe, puede que sea seleccionado para actuar como donante en un trasplante de microbiota fecal. Es de vital importancia que conteste con veracidad y sinceridad a las preguntas que se le van a formular a continuación

- ☐ SI ☐ NO ¿Padece o ha padecido alguna enfermedad importante (del corazón, pulmones, riñones, hígado, neurológica, del tubo digestivo, etc.)? ¿Y en la infancia? ¿Ha recibido adecuadamente todas las vacunas del calendario vacunal?
- ☐ SI ☐ NO ¿Está en seguimiento por algún médico especialista por algún problema de salud o ha estado ingresado en un hospital alguna vez?
- ☐ SI ☐ NO ¿Ha sido vacunado recientemente contra la poliomielitis o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna que se administre por vía oral?
- ☐ SI ☐ NO ¿Ha recibido cualquier otro tipo de vacuna recientemente?
- ☐ SI ☐ NO ¿Le han operado de algo alguna vez?
- ☐ SI ☐ NO ¿Es alérgico a algún medicamento o alimento?
- ☐ SI ☐ NO ¿Ha tomado en los últimos 3 meses algún antibiótico u otro medicamento para tratar infecciones?
- ☐ SI ☐ NO ¿Ha tomado en los últimos 3 meses algún medicamento inmunosupresor como los corticosteroides?
- ☐ SI ☐ NO ¿Ha tomado en los últimos 3 meses algún medicamento supresor del ácido gástrico («protector de estómago») como el omeprazol?
- ☐ SI ☐ NO Por favor, indique los medicamentos que toma de forma habitual y los que ha tomado de forma esporádica recientemente
- ☐ SI ☐ NO ¿Ha recibido alguna vez alguna transfusión de sangre o de productos derivados de la sangre?
- ☐ SI ☐ NO ¿Ha recibido alguna vez algún injerto de tejidos, órganos o médula ósea?
- ☐ SI ☐ NO ¿Ha recibido algún injerto de piel o hueso?
- ☐ SI ☐ NO ¿Ha recibido alguna vez un injerto de duramadre (meninge que cubre el cerebro)?
- ☐ SI ☐ NO ¿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?
- ☐ SI ☐ NO ¿Ha tenido contacto sexual con alguna persona con VIH o sida?
- ☐ SI ☐ NO ¿Ha tenido contacto sexual con alguna persona que reciba dinero o drogas como pago por el sexo?
- ☐ SI ☐ NO ¿Ha tenido contacto sexual con alguien que tenga hemofilia o haya utilizado concentrados de los factores de la coagulación?
- ☐ SI ☐ NO ¿Ha tenido contacto sexual con personas con hepatitis?
- ☐ SI ☐ NO ¿Ha tenido múltiples parejas sexuales durante los últimos meses?
- ☐ SI ☐ NO ¿Ha tenido contacto sexual con alguien que haya recibido tratamiento para la sífilis o la gonorrea?
- ☐ SI ☐ NO ¿Vive con una persona que tenga VIH/sida o hepatitis?
- ☐ SI ☐ NO ¿Alguna vez ha practicado sexo por dinero, drogas u otros objetos?
- ☐ SI ☐ NO ¿Consume o ha consumido alguna droga ilícita por vía intravenosa, inhalada, esnifada o por cualquier otra vía?
- ☐ SI ☐ NO ¿Bebe alcohol de forma habitual? ¿Fuma? ¿Cuánto?
- ☐ SI ☐ NO Si es mujer, ¿existen posibilidades de que esté embarazada?
- ☐ SI ☐ NO ¿Se ha hecho algún tatuaje, piercing, acupuntura o cualquier otro procedimiento donde se utilicen agujas en la piel? ¿Cuándo y dónde?
- ☐ SI ☐ NO ¿Ha utilizado agujas para inyectarse drogas, esteroides o cualquier otra sustancia ilícita o no prescrita por su médico?
- ☐ SI ☐ NO ¿Ha estado fuera de España en los 3 últimos años? Comente con su médico los viajes y las actividades que realizó.
- ☐ SI ☐ NO Entre 1980 y 1996 ¿Estuvo durante más de 3 meses en el Reino Unido?
- ☐ SI ☐ NO ¿Alguna vez ha padecido malaria, enfermedad de Chagas o babesiosis? (son parásitos que afectan a la sangre)
- ☐ SI ☐ NO ¿Alguno de sus parientes padece la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (¿enfermedad de las «vacas locas»)?

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 4 Estudios realizados al donante

Estudios en sangre	Estudios en heces
Hemograma	Estudio de larvas y huevos de parásitos en heces (3 muestras)
Bioquímica: iones, función renal, perfil hepático, urea, calcio, magnesio, fósforo, lípidos en plasma y TSH	Coprocultivo
Inmunoglobulinas séricas	Antígeno de <i>Giardia lamblia</i>
Estudio de hemostasia	GDH y toxinas A y B de CD
Serología viral: VIH, VHB, VHC, VHA, VHE, HTLV 1 y 2, sífilis, CMV ^a y VEB ^a	Tinción de Kinyoun
Detección por PCR de ácidos nucleicos: VIH y VHB	

CD: *Clostridium difficile*; CMV: citomegalovirus; GDH: glutamato deshidrogenasa; HTLV: virus linfotrofo de células T humanas; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TSH: hormona estimulante de la tiroides; VEB: virus de Epstein-Barr; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHE: virus de la hepatitis E; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^a La seroincompatibilidad donante-receptor no fue un criterio de exclusión.

pruebas de significación ni estimación del tamaño muestral por el diseño del estudio.

Aspectos éticos

Ante la falta de regulación nacional o europea para este procedimiento, y una vez consultados el Comité de Ensayos Clínicos y el Comité Ético Asistencial local, además de la Organización Nacional de Trasplantes, se dio comienzo al programa con una autorización específica de la dirección del centro. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Ramón y Cajal. Todos los donantes y receptores firmaron el consentimiento informado para la realización del procedimiento.

Resultados

Se estudiaron un total de 16 donantes con una mediana de un donante (rango: 0-2) por cada receptor; en 11 (84,6%) casos el donante estaba emparentado. Se realizaron un total de 13 TMF a 12 pacientes con una mediana de edad de 84,6 años (rango: 38,2-98,2), 11 (91,7%) de ellos mujeres (tabla 5). Una paciente hinduista rechazó el TMF por motivos religiosos. Cuatro pacientes no pertenecían a nuestra institución y fueron referidos a nuestro centro para el procedimiento. La indicación en todos los casos fue la recurrencia múltiple de la ICD. Ningún paciente recibía inmunosupresores. Todos los pacientes habían recibido previamente fidaxomicina. La mediana de episodios previos al TMF fue de 3 (rango: 2-6) con una mediana de 68,5 días (rango: 24-306) entre el inicio del primer episodio de ICD y el primer TMF. Veinticuatro horas antes del TMF la mediana de deposiciones al día era de 3,5 (rango: 2-12), en 2 sujetos las heces eran sanguinolentas, 7 presentaban dolor abdominal y 2 náuseas. Todos los procedimientos se realizaron mediante colonoscopia lográndose intubar el ciego en 9 (69,2%), alcanzar el colon ascendente proximal en 3 pacientes y en un caso únicamente se accedió hasta el sigma. Se utilizaron 500 ml de solución fecal filtrada en todos los casos; instilando 350 ml en ciego y colon derecho, 100 ml en transversos y 50 ml en colon descendente en 12 TMF; en uno se inyectó toda la solución en sigma y recto. En 5 TMF la sedación fue realizada por el endoscopista, en 7 por un anestesiólogo y un paciente no recibió sedación.

Once de los sujetos fueron preparados con 4 l de solución evacuable de polietilenglicol, una paciente recibió solo 2 l de polietilenglicol por su comorbilidad de base (insuficiencia cardíaca crónica y cirrosis hepática). Como hallazgos incidentales durante la endoscopia se objetivaron: divertículos no complicados en 3 pacientes (25%), eritema y edema en 2 (16,6%), pseudomembranas en uno, un adenoma de aspecto vellosos en ciego de 4 cm y un pólipo pediculado de 1 cm en recto.

Se realizaron en régimen de hospitalización 12/13 (92,3%) TMF con una mediana de hospitalización post-TMF de 2,5 días (rango: 0-8), ningún paciente precisó traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos. A las 48 h del TMF la sintomatología de todos los sujetos había remitido con una mediana de una deposición diaria (rango: 0-2). La efectividad con una sesión de TMF fue del 91,7% (11/12; IC 95%: 64,6-98,5%). En la paciente no respondedora, en la que únicamente se alcanzó el sigma en la colonoscopia, se llevó a cabo un segundo TMF con heces de la misma donante a los 17 días con desaparición de los síntomas. No se registraron efectos adversos secundarios al procedimiento endoscópico ni al TMF tras una mediana de seguimiento de 6,5 meses (rango: 1-16 meses). Dos pacientes fallecieron durante el seguimiento por causas no relacionadas con el TMF (adenocarcinoma gástrico terminal y edema agudo de pulmón). Una paciente procedente de otra comunidad autónoma presentó una diarrea leve tras la toma de antibióticos a los 3 meses del TMF que fue tratada por sus médicos con vancomicina. Durante el seguimiento posterior no ha vuelto a presentar diarrea.

Discusión

Estudios recientes demuestran que la recurrencia de la ICD se asocia a elevados costes, reingresos hospitalarios e incluso mayor mortalidad^{8,9}. Aunque fidaxomicina es superior a los tratamientos clásicos algunos pacientes presentan recurrencias, especialmente cuando se emplea en pacientes con recurrencias múltiples¹⁰. El TMF constituye una alternativa excelente en esta situación, sin embargo, actualmente no existen datos publicados de su efectividad en nuestro país.

Tabla 5 Características de los pacientes

Paciente	Comorbilidad	Tratamiento previo CD	Éxito 1.º TMF	Observaciones
85 ♀	Bronquiectasias Antecedente de TEP Neumonías de repetición Hipercolesterolemia	MTZ, VAN, FDX	Sí	Primer TMF en el centro
81 ♀	HTA ITU de repetición	MTZ, VAN, FDX	Sí	
84 ♀	HTA ADC gástrico T4N3 Marcapasos Nutrición parenteral	MTZ, VAN, FDX	Sí	Fallece por ADC terminal
92 ♀	HTA DM	MTZ, VAN, FDX	Sí	
84 ♀	DM, ERC, CI, Prótesis mitral metálica, ACV 2013, hipotiroidismo, anemia	VAN, FDX	Sí	Seudomembranas en colonoscopia
89 ♀	HTA, DM, Cirrosis CHILD B, ICC Parkinson, DABVD LNH	VAN, FDX	No	17 días después se realiza el segundo TMF con éxito Fallece 10 días después por edema agudo de pulmón
84 ♀	HTA, DM, ACV, síndrome mielodisplásico, ACV 2015	MTZ, VAN, FDX, VAN	Sí	
75 ♀	HTA, ERC, SAHS, antecedente de TEP	MTZ + VAN, FDX	Sí	
42 ♀	HTA, DM, CI Psoriasis Antecedente de tuberculosis	MTZ, VAN, RFX, FDX con probióticos	Sí	
38 ♀	ICC secundaria a síndrome congénito con múltiples fístulas arteriovenosas	MTZ, VAN, FDX	Sí	
75 ♂	HTA, EPOC, ADC estadio IV, alcoholismo Antecedente de ADC de próstata y pulmón	MTZ + VAN, FDX	Sí	
98 ♀	ERC, demencia, ITU de repetición	MTZ, VAN, FDX, VAN, FDX	Sí	Adenoma vellosa en ciego de 4 cm que no se extirpó por situación basal de la paciente

ACV: accidente cerebrovascular; ADC: adenocarcinoma; CD: *Clostridium difficile*; CI: cardiopatía isquémica; DABVD: dependiente para las actividades básicas de la vida diaria; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FDX: fidaxomicina; HTA: hipertensión arterial; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; ITU: infecciones del tracto urinario; LNH: linfoma no Hodgkiniano; MTZ: metronidazol; RFX: rifaximina; SAHS: síndrome de apneas-hipoapneas del sueño; TEP: tromboembolismo pulmonar; TMF: trasplante de microbiota fecal; VAN: vancomicina.

El primer eslabón del TMF es el donante de microbiota; aún existe mucha controversia sobre cuál es el cribado más eficiente y qué grado de parentesco debe guardar con el receptor. En nuestro protocolo los criterios de inclusión y exclusión se basan principalmente en la revisión de Bakken et al. (tablas 2 y 3); si bien son bastante restrictivos, consideramos que esta actitud se justifica por el riesgo de transmisión de patógenos y la disponibilidad ilimitada de donantes⁷. En nuestro estudio, 11 de 13 TMF se realizaron con donantes emparentados. Estos tienen la ventaja de una mayor accesibilidad y de compartir factores de riesgo ambientales, lo cual podría minimizar el riesgo de transmisión de infecciones⁷. No obstante, un metaanálisis que incluyó a 273 pacientes no observó diferencias estadísticamente significativas en la tasa de resolución

clínica entre donantes anónimos y relacionados con el receptor¹¹.

En todos nuestros pacientes se utilizaron heces frescas por ser el método de elección cuando se diseñó el protocolo, pero se ha demostrado que se pueden almacenar congeladas a -80°C hasta 6 meses sin pérdida de viabilidad¹². De hecho, recientemente Lee et al. han publicado un ensayo clínico con 219 pacientes en el que encontraron que el rendimiento del material fecal congelado es no inferior al de muestras frescas¹³. Las heces congeladas permiten reducir el coste dado que se puede realizar más de un trasplante con el mismo donante. Además, facilita el TMF en pacientes sin familia o sin donantes accesibles o adecuados. Respecto al volumen de heces, se administraron 500 ml de solución de microbiota en todos los pacientes. Esta decisión se basó

en la revisión sistemática de Gough et al. donde la tasa de resolución de ICD se asoció de forma directamente proporcional al volumen infundido (97% con > 500 ml frente al 80% si < 200 ml)¹⁴. Además, esta revisión encontró que la recurrencia fue 4 veces más frecuente cuando el peso de las heces era < 50 g; motivo por el cual en nuestro protocolo se utilizaron 100 g¹⁴.

Los enemas fueron inicialmente empleados hasta que en 1991 se incorporó la vía duodenal y posteriormente en el año 2000 la colonoscopia, que se ha convertido en la más utilizada en la actualidad^{6,15,16}. A pesar de que a día de hoy la ruta óptima no está claramente establecida dado que no se dispone de estudios comparativos específicamente diseñados para este fin, la colonoscopia nos parece la mejor opción por haber mostrado un mayor éxito terapéutico frente a la vía alta en varias revisiones sistemáticas (89-92% versus 76-82%), así como por una teórica mejor aceptación por parte del paciente^{11,14}. Asimismo, la colonoscopia permite instilar la solución en todo el colon e incluso en íleon terminal, a diferencia de los enemas que únicamente alcanzan el ángulo esplénico por lo que hipotéticamente podrían ser menos eficaces. La colonoscopia ofrece además la posibilidad de visualizar la mucosa colónica y de esta forma valorar la gravedad de la enfermedad, obtener muestras histológicas y valorar la presencia de enfermedad concomitante. En nuestra serie, la mucosa presentaba un aspecto normal en todos los pacientes excepto en 3 (23%) en los que se evidenciaron hallazgos relacionados con la ICD; además se detectaron 2 lesiones preneoplásicas, hallazgos similares a lo descrito en series previas^{17,18}.

Es importante resaltar que cuando se opta por la colonoscopia se deben extremar las precauciones durante el procedimiento utilizando mínima insuflación y no forzando el paso por ángulos difíciles, lo que explica la baja tasa de intubación cecal en nuestra serie. En cuanto a la necesidad de preparación previa a la colonoscopia, el uso de soluciones evacuantes parece reducir la densidad de bacterias de CD e incluso de sus esporas, por lo que los expertos recomiendan su uso el día previo a la realización del TMF independientemente de la vía de administración empleada¹⁹.

Los receptores del TMF para la ICD suelen ser pacientes frágiles, de edad avanzada y con múltiples comorbilidades, características que reunían la mayoría de los pacientes tratados en nuestro centro (tabla 5)^{16,20}. No se realizó ningún TMF en pacientes que recibieran inmunosupresores por ser un criterio de exclusión en el protocolo inicial. No obstante, es probable que deba modificarse este criterio ya que diversos grupos de trabajo han comunicado resultados favorables sin un incremento del riesgo de eventos infecciosos^{21,22}.

Con relación a la definición de recurrencia y curación de la infección, existe una gran heterogeneidad en los distintos estudios, lo que explica parte de la variabilidad en las tasas de éxito publicadas. La mayoría de los trabajos basan la definición de curación en criterios exclusivamente clínicos (desaparición de la diarrea) con intervalos que van desde una semana hasta 6 meses¹⁶. En el presente estudio hemos definido curación como la ausencia de diarrea en las primeras 8 semanas post-TMF, en consonancia con las recomendaciones del Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) y la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID)^{2,6}. El éxito clínico con

un procedimiento fue del 91,7% (IC 95%: 64,6-98,5%), siendo necesario un segundo TMF en un caso por recurrencia de la infección tras el primer TMF. Estos resultados positivos son concordantes con los obtenidos en ensayos clínicos y estudios no controlados^{16,18,23}.

Actualmente, no existe suficiente evidencia para determinar el número o la frecuencia de infusiones necesarias. En la revisión sistemática de 2016 de Chapman et al. el número de TMF por paciente osciló entre 1 y 10, siendo la causa más frecuente de repetición del procedimiento la recurrencia de la infección¹⁶. En otra revisión sistemática con 801 casos de TMF con diversas indicaciones, el 83,3% de los pacientes recibieron una única instilación¹⁵.

En nuestro estudio solo un procedimiento se realizó ambulatoriamente por la fragilidad de los sujetos tratados. En un futuro, si las indicaciones de TMF se amplían o si se prioriza su uso en la escala terapéutica de la ICD, es esperable que una parte importante de los procedimientos se puedan realizar de forma ambulatoria.

En términos generales, los efectos adversos del TMF son escasos, leves y transitorios. El sesgo de publicación, el carácter retrospectivo de muchas de las series y la escasez de datos a largo plazo obligan a interpretar con cautela la información disponible. A pesar del estricto cribado de los donantes, existe el riesgo potencial de transmisión de patógenos; de hecho, se han notificado 2 casos de gastroenteritis aguda por Norovirus post-TMF²⁴. En los primeros días los efectos adversos más habituales son el dolor abdominal, náuseas, vómitos, sensación de hinchazón, diarrea y flatulencia. Otros efectos secundarios descritos son el estreñimiento, vómitos, prurito, parestesias, clínica catarral, cefalea, aparición de ampollas en la lengua y fiebre pasajera²⁵. En nuestra serie no se han registrado efectos adversos a corto ni medio plazo, aunque es posible que síntomas menores (náuseas, malestar abdominal, etc.) hayan pasado desapercibidos por su carácter retrospectivo. Dos pacientes fallecieron durante el seguimiento, una por un adenocarcinoma gástrico terminal y otra por un cuadro de edema agudo de pulmón 10 días después del segundo TMF. Aunque se podría hipotetizar sobre una posible asociación entre la preparación de la colonoscopia y este último fallecimiento, consideramos que esta opción es muy poco probable ya que la paciente fue dada de alta 5 días después de la colonoscopia encontrándose estable desde el punto de vista cardiorrespiratorio, se utilizó una preparación de bajo volumen y en sus antecedentes figuraban múltiples ingresos por descompensaciones de su insuficiencia cardíaca crónica (tabla 5). Hasta el momento, con más de 1.000 casos publicados en la literatura, no existe ningún fallecimiento con una relación causal directa con el TMF.

Desde el punto de vista económico, merece la pena resaltar que la puesta en marcha del TMF en el centro no supuso a priori un aumento del gasto para el sistema, utilizándose recursos humanos y materiales ya disponibles para la actividad asistencial habitual y que se encuentran al alcance de cualquier hospital de tercer nivel. De hecho, existen varios estudios que avalan su eficiencia^{26,27}.

Las principales limitaciones de este trabajo son su pequeño tamaño muestral, la heterogeneidad de los sujetos incluidos y la recogida retrospectiva de la información. Aun así, consideramos que es válido como prueba de

concepto de la aplicabilidad y efectividad del TMF en nuestro entorno.

Los principales retos futuros del TMF son la estandarización y simplificación de sus pasos, verificar si es posible aislar las subpoblaciones de microbiota que realmente tienen poder terapéutico, mejorar el conocimiento de sus efectos a largo plazo, conocer su efectividad en casos refractarios de ICD y definir su verdadera utilidad en otras enfermedades. Actualmente están en marcha ensayos clínicos en enfermedad inflamatoria intestinal, encefalopatía hepática, colangitis esclerosante primaria, pancreatitis aguda, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome metabólico, erradicación de bacterias multirresistentes en portadores rectales, VIH y epilepsia^{28,29}.

Conclusiones

Los resultados obtenidos en nuestro centro proporcionan una prueba más de la efectividad y seguridad del TMF por colonoscopia en la ICD recurrente. Se trata de un procedimiento sencillo, avalado por la evidencia científica y cuya realización es factible en nuestro medio mediante un trabajo que requiere de un equipo interdisciplinar. Su uso, más allá del valor como herramienta de investigación que pueda tener, responde a una necesidad asistencial actual y creciente. En consecuencia, consideramos que debería promoverse su implementación en otros centros de tercer nivel para facilitar su accesibilidad, permitir la centralización de las tareas y favorecer la conformación regional de bancos de microbiota que contribuirían a optimizar el procedimiento.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- Vindigni SM, Surawicz CMC. Difficile infection: Changing epidemiology and management paradigms. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6:e99.
- Crobach MJT, Planché T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22 Suppl 4:S63–81.
- Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958;44:854–9.
- Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onishi C, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;149:102–9.
- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 2:1–26.
- 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.
- 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.
- Olsen MA, Yan Y, Reske KA, Zilberberg M, Dubberke ER. Impact of *Clostridium difficile* recurrence on hospital readmissions. *Am J Infect Control*. 2015;43:318–22.
- 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.
- Orenstein R. Fidaxomicin failures in recurrent *Clostridium difficile* infection: A problem of timing. *Clin Infect Dis*. 2012;55:613–4.
- 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.
- 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 Ther*. 2015;42:1011–8.
- Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematalah A, et al. 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Yoon SS, Brandt LJ. Treatment of refractory/recurrent *C. difficile*-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: A case series of 12 patients. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:562–6.
- Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbò S, Dini 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.
- Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: Techniques indications and outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2013;78:240–9.
- Agrawal M, Aroniadis OC, Brandt LJ, Kelly C, Freeman S, Surawicz C, et al. The long-term efficacy and safety of fecal microbiota transplant for recurrent severe and complicated *Clostridium difficile* infection in 146 elderly individuals. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:403–7.
- Friedman-Moraco RJ, Mehta AK, Lyon GM, Kraft CS. Fecal microbiota transplantation for refractory *Clostridium difficile* colitis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2014;14:477–80.
- Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol*. 2015;109:1065–71.
- 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.
- Schwartz M, Gluck M, 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.

25. 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.
26. Konijeti GG, Sauk J, Shrimé 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.
27. 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.
28. Home ClinicalTrials.gov [Internet] [citado 25 Nov 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
29. 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.