

> **TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL**

Autores: Dra. Ana Mena, Dra. Luisa Martín, Dra. Carmen Garrido

La transferencia de material fecal (TMF) o trasplante fecal consiste en la transferencia de microbiota intestinal de un donante sano para introducir o reestablecer una microbiota estable en el intestino.

El trasplante fecal es una herramienta terapéutica para el tratamiento de los pacientes con recurrencias o bien en aquellos casos graves o complicados de infección por *Clostridium difficile* (ICD) en los que se considere oportuno como puede ser la ICD refractaria al tratamiento.

Se trata de un método eficaz, barato y seguro para el enriquecimiento clínico de la microbiota intestinal humana.

Indicaciones

- Diarrea recurrente por *C. difficile*: cuando aparece un nuevo episodio de ICD en las 8 semanas siguientes al primer episodio, previamente resuelto con el tratamiento adecuado. Se busca restaurar de una forma ecológica la diversidad bacteriana y la disbiosis causada por la diarrea y el patógeno.
- Infección *C. difficile* refractaria: no respuesta al tratamiento antimicrobiano, con persistencia de la diarrea con toxina de *C. difficile* positiva o diarrea persistente con toxina negativa, en ausencia de otras posibles causas.
- Otras indicaciones (todavía en investigación): en la enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, síndrome metabólico, etc.

Selección del donante

- Realizar una entrevista clínica y cuestionario a los potenciales donantes para excluir factores de riesgo, principalmente centrado en su historia médica y hábitos de estilo de vida.
- Debe firmarse el consentimiento informado tanto el receptor como el donante

- Es indiferente que el donante sea una persona conocida o no del receptor, aunque, en general, es preferible que tengan alguna relación (conviviente, familiar, etc.).
- Aunque la edad no constituye un factor de exclusión, es preferible que los donantes tengan entre 18-60 años, para excluir el riesgo de comorbilidades. Aunque se recomienda no utilizar donantes pediátricos en general, podrían considerarse en caso de necesidad.
- Los donantes con síntomas activos de infección o factores de riesgo que sugieran un riesgo de infección entre el periodo de selección y la recogida de las heces deberán ser excluidos.

Factores de exclusión para la selección del donante

Absolutos

Enfermedades infecciosas

- Historia de, o exposición conocida a, VIH, VHB, VHC, sífilis, HTLV I y II, malaria, tripanosomiasis, tuberculosis. Enfermedad transmisible actual.
- Infección sistémica conocida no controlada en el momento de la donación.
- Uso de drogas ilegales.
- Conductas sexuales de riesgo.
- Actual o historia previa de encarcelamiento.
- Receptor previo de órgano/tejido.
- Receptor previo de sangre (<12 meses).
- Pinchazo accidental reciente (<6 meses).
- Tatuaje, piercing, acupuntura reciente (<6 meses).
- Parasitosis o infección reciente del tracto gastrointestinal.
- Viaje reciente (<6 meses) a países tropicales o con alto riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas.
- Historia reciente de vacunación (<6 meses) con virus vivos atenuados.
- Trabajadores sanitarios (para excluir el riesgo de transmisión de microorganismos multiresistentes).
- Individuos que trabajan con animales (para excluir el riesgo de zoonosis).
- Factores de riesgo de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Factores de exclusión para la selección del donante

Absolutos

Trastornos GI, metabólicos y neurológicos

- Historia de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, constipación crónica funcional, enfermedad celíaca, otros trastornos crónicos gastrointestinales.
- Historia de trastornos crónicos autoinmunes sistémicos, con relación gastrointestinal.
- Historia de, o alto riesgo de, cáncer gastrointestinal o poliposis.
- Aparición reciente de diarrea o hematoquecia.
- Historia de trastornos neurológicos/neurodegenerativos.
- Historia de condiciones psiquiátricas.
- Sobrepeso y obesidad (IMC >25).

Drogas que pueden alterar la microbiota intestinal

- Exposición reciente (<3 meses) a antibióticos, inmunosupresores, quimioterapia.
- Terapia crónica con inhibidores de la bomba de protones.

Específicos del receptor

- Ingesta reciente de alérgeno al cual el receptor es alérgico.

Relativos

- Cirugía mayor previa en el aparato digestivo.
- Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2.
- Enfermedades autoinmunes tipo esclerosis múltiple, enfermedades del tejido conectivo.
- Enfermedades atópicas (asma, eccema, patologías eosinofílicas del tracto gastrointestinal).
- Síndromes de dolor crónico (fibromialgia, síndrome de fatiga crónica).

Este cuestionario tendrá una validez de 3 meses. El donante deberá comunicar los posibles cambios, aunque es recomendable reinterrogar al donante antes de la donación.

Pruebas de laboratorio

- Deben realizarse tanto en sangre como en muestras de heces, como máximo 4 semanas antes de la donación de materia fecal para descartar la posible transmisión de enfermedades infecciosas tanto al receptor como al donante.
- Se deben entregar tres muestras para coprocultivos y tres para parásitos en heces recogidos en días consecutivos, previamente a la recogida de las muestras de heces que servirán para la donación.
- El mismo día del trasplante se realizará una nueva serología con carácter “urgente” para VIH, VHC, VHB y sífilis.

Pruebas de laboratorio

Pruebas en sangre

- Generales
 - Hemograma
 - Bioquímica (creatinina, urea, glucosa, sodio, potasio, cloro, calcio, transaminasas, GGT, FA, bilirrubina total, triglicéridos y colesterol total, HDL y LDL)
 - Coagulación básica
 - TSH
 - Proteína C reactiva
 - Cuantificación de inmunoglobulinas en suero (para descartar déficit de IgA que predispone a Giardias e IDCV)
 - VHA (Ig G), VHB (HBsAg, Anti-HBc, AntiHBs), VHC (CLIA antiVHC y ARN en caso de Ac positivo dudoso)
 - *Treponema pallidum* (Ac totales CLIA)
 - VIH (CLIA antiVIH1 +2, Ag P24)
 - Grupo sanguíneo
- En situaciones especiales (si existen factores de riesgo)
 - HTLV I y II

Pruebas en heces

- Generales
 - Detección de *C. difficile* (PCR)
 - Coprocultivo (detección de enteropatógenos bacterianos)
 - Detección de microorganismos multiresistentes (enterobacterias BLEE y/o portadoras de carbapenemasas, *Pseudomonas* multirresistente, *Acinetobacter baumannii* multirresistente).

- Norovirus, Rotavirus, Adenovirus
- Parásitos en tres muestras distintas de días sucesivos (descartar protozoos y helmintos)
- Tinción de Kinyoun: Cyclospora, Isospora, Cryptosporidium.
- Sangre oculta en heces
- En situaciones especiales
 - Calprotectina
 - Helicobacter pylori (para la administración por tracto GI alto)

Preparación del receptor

- Los pacientes deben ser tratados con vancomicina (125 mg/6h VO) o fidaxomicina al menos durante 3-5 días antes del TMF. Los antibióticos deben ser retirados 48 horas antes de la infusión fecal.
- En caso de inoculación por colonoscopia puede realizarse la preparación habitual de colonoscopia con polietilenglicol en dosis fraccionada.
- Deben estar en ayunas.

Vías de administración

- Vía colonoscopia:
 - Es la vía de administración más recomendable.
 - El personal implicado debe estar equipado con medidas de protección por contacto.
 - Los procedimientos se realizan con sedación como norma general.
 - 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 colonoscopio siguiendo el siguiente esquema en retirada: 350 ml de solución fecal en el colon derecho, 100 ml en el colon transverso 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.
 - Reposo en decúbito lateral derecho.
 - Mediante esta vía pueden infundirse 500 ml de la suspensión.

- En casos de colitis severa la suspensión fecal puede ser instilada en el colon izquierdo por razones de seguridad.
- En caso de encontrar otro hallazgo en la colonoscopia no esperable, se actuará según proceda.

- Vía enema:

- Es una vía menos invasiva, fácil, barata y que se puede repetir fácilmente.
- Se debe intentar retener la infusión durante 30 minutos.
- Posición decúbito lateral derecho, con rodillas hacia el pecho para minimizar la urgencia de defecar.
- Mediante esta vía pueden infundirse 300 ml de la suspensión.
- Se puede considerar el uso de loperamida para facilitar la retención de la materia fecal.
- Reposo en cama hasta el día siguiente.
- Dieta sin restricciones.

La infusión fecal puede repetirse en caso de fallo de tratamiento o de recidiva utilizando el mismo donante. En caso de no resolución clínica tras múltiples infusiones puede considerarse cambiar de donante.

Preparación del material fecal

Una vez obtenida la muestra, debe remitirse cuanto antes al laboratorio de microbiología para ser procesada adecuadamente.

El procedimiento puede realizarse tanto a partir de heces congeladas o heces “frescas”, en cuyo caso el tiempo transcurrido entre la recogida de muestra fecal del donante y la infusión mediante colonoscopia al receptor será inferior a 24 horas.

- Heces “frescas”:

- El donante recoge las heces en un bote que debe rellenar con un poco de agua.
- Tras ser procesada, la muestra puede conservarse a T^a ambiente (20-30°C). Preferiblemente debe ser guardada y procesada en condiciones de anaerobiosis.

- Se requiere una cantidad mínima de 50 g de heces aunque es preferible 100 g.
- El material fecal debe ser resuspendido en 500 ml de solución salina 0.9% (puede utilizarse agua) utilizando una licuadora o bien mediante agitación manual hasta alcanzar consistencia semilíquida y posteriormente, filtrado para evitar la obturación de las agujas o tubos de infusión.
- Heces congeladas:
 - Se requiere una cantidad mínima de 50g de heces, preferiblemente 100g.
 - El material fecal debe ser resuspendido en 500 ml de solución salina (puede utilizarse agua) y filtrar.
 - Antes de congelar, debe añadirse glicerol a una concentración final del 10%.
 - La solución final debe ser bien identificada y guardada a -80°C.
 - El día de la infusión fecal la suspensión debe ser descongelada a 37°C en un baño de agua e infundida en las 6 horas posteriores a la descongelación.
 - Tras la descongelación se puede añadir suero salino para conseguir el volumen adecuado de la suspensión
 - Deben evitarse congelaciones y descongelaciones sucesivas de las muestras.

Monitorización

Se recomienda que los pacientes que reciban un TMF sean monitorizados durante, al menos, 8 semanas.

La respuesta al tratamiento conlleva una mejora clínica generalizada del paciente con un descenso del número de deposiciones y mejora de la consistencia, así como mejora de otros parámetros de laboratorio, radiológicos o endoscópicos.

No está recomendado repetir el test de detección de toxinas en estos pacientes, puesto que las toxinas de *C. difficile* puede detectarse hasta varias semanas tras el tratamiento.