



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Aplicaciones transmedia para pacientes:
Trasplante de microbiota fecal en patologías
Digestivas

Transmedia applications for patients:
Transplantation of fecal microbiota in Digestive
Pathologies

Autor/es

ALICIA GALA NAVARRO MAGAÑA

Director/es

ANGEL LANAS ARBELOA

FACULTAD DE MEDICINA. 2019-2020
DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA

AGRADECIMIENTOS:

....al Dr. Lanas Arbeloa por ofrecerse como Director para realizar este trabajo, por guiarme en la realización del mismo y por su disposición ante las dudas y consultas.

....a mi familia y amigos, por su paciencia estos años académicos.

.... a Pedro Martinez Nievas, que siempre me escucha y anima en todo lo que me propongo.

ÍNDICE

1.1. ABREVIATURAS.....	4
1.2. RESUMEN	4
1.3. ABSTRACT.....	4
2.1. Términos DeCS.....	5
2.2. Términos MeSH	5
3. INTRODUCCIÓN	6
3.1. Microbiota intestinal (definición y funciones).....	6
3.2. Infección por <i>Clostridium Difficile</i>	8
3.3. Enfermedad inflamatoria intestinal	9
3.4. Síndrome de intestino irritable	9
3.5. Tratamiento con trasplante de microbiota fecal como alternativa terapéutica	10
3.6. Aplicaciones transmedia	11
4. OBJETIVOS DEL TRABAJO	12
4.1. Objetivo principal	12
4.2. Objetivos secundarios.....	12
5. MATERIAL Y MÉTODOS	12
5.1. Criterios de inclusión.....	13
5.2. Criterios de exclusión.....	13
6. RESULTADOS.....	14
6.1. El TMF en la infección por <i>Clostridium Difficile</i> (ICD)	14
6.2. El TMF en Enfermedad inflamatoria intestinal (EII).....	19
6.3. El TMF en el Síndrome de intestino Irritable (SII).....	21
6.4. Aplicación transmedia del TMF	23
7. DISCUSION	26
8.CONCLUSIONES	29
9. BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXOS	36

1.1. ABREVIATURAS

CU: Colitis Ulcerosa

DAA: Diarrea asociada a antibióticos

EC: Enfermedad de Crohn

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

ICD: Infección por *Clostridium Difficile*

rICD: recurrencia de Infección por *Clostridium Difficile*

SII: Síndrome de intestino irritable

TMF: Trasplante de microbiota fecal

1.2. RESUMEN

El interés creciente sobre la microbiota intestinal en la última década en la comunidad científica ha permitido estudiar su composición, funciones y relaciones en nuestro organismo. Actualmente la terapia con microbiota fecal se establece en el punto de mira como opción terapéutica para diversas patologías. Su alta eficacia en el tratamiento de las recurrencias por *Clostridium Difficile* ha despertado el interés médico para investigar su posible utilidad en otras patologías digestivas como enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome de intestino irritable. El uso generalizado de nuevas tecnologías en la población general puede ser una herramienta útil para disponer de conocimiento médico veraz para los pacientes. Se ha realizado una estrategia de búsqueda en diferentes bases de datos: PubMed, Crochane Library, Wiley Online Library, Sciencedirect, SciELO y Dialnet para revisar el uso de trasplante de microbiota fecal en estas patologías. Los estudios seleccionados para este trabajo han abarcado los tres últimos años (2017-2020). Los resultados obtenidos muestran la eficacia del trasplante de microbiota fecal como terapia en la recurrencia de *Clostridium Difficile*. Los resultados para la Enfermedad inflamatoria intestinal y el Síndrome de intestino irritable son más heterogéneos y requieren de más investigación para contemplar la utilización de trasplante de microbiota como terapia reglada. Se ha creado una aplicación informática “Fecapp” dirigida a pacientes que puedan beneficiarse del trasplante de microbiota fecal, con información actualizada y basada en la evidencia para facilitar el conocimiento médico a la población.

1.3. ABSTRACT

The increasing interest on the bowel microbiota for the last decade by the scientific community has allowed to study its composition, functions and interactions inside our organism. Nowadays the therapy related with the fecal microbiota has been established as a meaningful therapeutic option for various

pathologies. Its high efficacy in the recurrences of *Clostridium Difficile infection* has sparked medical interest in order to investigate its possible usefulness in other digestive pathologies such as Inflammatory bowel disease as well as the irritable bowel syndrome. This study has carried out a research strategy through different databases: Pubmed, Cochane library, Wiley Online library, Scisearch, SciELO, and Dialnet with the purpose of reviewing the fecal microbiota transplantation use in these pathologies. The selected studies for this task have spanned the past three years (2017-2020). The current evidence shows the effectiveness of TMF as a therapy for the *Clostridium Difficile* infection. Data related to the Inflammatory bowel disease and Irritable bowel syndrome are more heterogeneous and require further research so as to consider the use of microbiota transplantation as regulated therapy.

A computer application, named “Fecapp” has been created. It is aimed at patients who can benefit of fecal microbiota transplantation, with updated and evidence-based information to facilitate medical knowledge to the population.

2.1. Términos DeCS

Trasplante de microbiota fecal, Enfermedad Inflamatoria intestinal, *Clostridium Difficile*, Síndrome de colon irritable, Tratamiento

2.2. Términos MeSH

Fecal microbiota transplantation , Inflammatory bowel disease , *Clostridium Difficile*, Irritable bowel syndrome, Treatment

3. INTRODUCCIÓN

Las investigaciones científicas a lo largo de esta última década dedicadas al estudio de la microbiota intestinal, plantean un futuro próximo lleno de posibilidades terapéuticas, más reales que nunca. No son pocos los estudios que investigan la función y composición de la flora que habita en el aparato digestivo.

Aunque el estudio de la microbiota intestinal puede remontarse siglos atrás, actualmente es un tema de interés para la comunidad médica; ya que sigue siendo en parte una incógnita su funcionamiento, composición y conexiones que establece en nuestro organismo^(1,2).

3.1. Microbiota intestinal (definición y funciones)

La microbiota intestinal hace referencia al conjunto de microorganismos que habitan en el intestino. La variedad de microorganismos vivos intestinales es realmente amplia y esta compuesta por: bacterias, hongos, arqueas, virus, protozoos, levaduras y bacteriófagos. Este conjunto interactúa en condiciones saludables con nuestro organismo, permitiendo un estado óptimo de salud, influyendo en actividades fisiológicas, metabólicas e inmunológicas.

Existen dos grandes proyectos con repercusión científica: el proyecto Metagenomics of Human intestinal Tract (MetaHIT) en Europa y el Human Microbiome en Estados Unidos⁽²⁾. La finalidad de estos trabajos es establecerse como las bases de los desequilibrios binómicos salud/enfermedad. Por ello, la finalidad de estos estudios es describir todas las estructuras y funciones de la microbiota intestinal.

Todas las superficies corporales que están en contacto con el exterior, están colonizadas por microorganismos (piel, cavidad oral, tracto genital, cavidad nasal y el tracto gastrointestinal). Siendo éste último, el entorno más complejo y de difícil acceso hasta el momento; presentando un mayor número y densidad de bacterias. El estudio de la microbiota gastrointestinal ha sido posible gracias a la recogida de biopsias (en su gran mayoría) y de estudios de muestras fecales⁽³⁾. Hasta ahora, los avances tecnológicos como la secuenciación del ADN y otras técnicas moleculares, se encuentran en camino de aportar un resultado definitivo que nos explique las funciones y relaciones del cuerpo humano con el “ecosistema intestinal”^(1,3).

La microbiota intestinal (denominada hasta el año 2014 flora intestinal) está compuesta por un total de aproximadamente unos 10^{14} microorganismos. Los distintos componentes de la microbiota intestinal, se han estudiado hasta postular la existencia de diversos patrones de composición o “enterotipos”, que juegan un papel importante en nuestra salud^(1,2,4).

Este “*supraórgano*”, formado por organismos eucariotas y procariotas se ha descrito como un sistema indispensable para el buen funcionamiento intestinal. Una de sus propiedades es que contiene cien veces más genes que el huésped. La microbiota puede considerarse parte de la identidad del ser humano. Parte de sus genes podrían tener carácter hereditario^(3,4). Además se modifica por diversos factores como la dieta, el uso de medicamentos y en distintas edades de la vida. En su ausencia, la homeostasis del cuerpo humano queda afectado^(1,5).

Parte de este “ecosistema microbiano” contiene bacterias que se adquieren al nacer donde influyen factores como: tipo de parto (vaginal ó cesárea), edad gestacional, alimentación (leche materna o artificial) y condiciones del medio ambiente. Algunos microorganismos se modifican en las primeras etapas de la vida (hasta los 2-3 años). Tras este periodo de desarrollo, la microbiota ya es más parecida a la que tendrá el sujeto adulto, aunque algunos componentes forman un grupo variable y cambiante en el tiempo^(2,6,7).

Existe una gran variabilidad individual de los microorganismos que habitan el tracto gastrointestinal. En el organismo humano predominan la existencia de *Phyla Firmicutes* (40-70%) y *Bacteroidetes* (25%), seguidos de *Phyla Actinobacteria* y *Verrucomicrobia*⁽⁷⁾. Estos microorganismos, participan en funciones fisiológicas y homeostáticas de nuestro organismo. También destaca su contribución en el correcto funcionamiento de procesos metabólicos, neurológicos e inmunológicos.

El microbioma representa la relación que se establece entre los seres vivos que habitan en el tracto gastrointestinal, genitourinario, tracto respiratorio, nasofaringe y cavidad oral con el epitelio, el sistema inmune del huésped y los productos de su metabolismo^(1,5). En la gran mayoría de las ocasiones el microbioma es beneficioso o inerte para la vida del huésped, pero sus alteraciones pueden ser un factor contribuyente esencial en muchas de las enfermedades emergentes, produciéndose un desequilibrio de la composición de un nicho ecológico en comparación con un patrón considerado normal. Esta perturbación de la homeóstasis se conoce como *disbiosis* y parece estar relacionada con el desarrollo de enfermedades gastrointestinales como por ejemplo: infección por *Clostridium Difficile* (ICD), la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) en la que se incluyen: Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU) y el Síndrome de intestino irritable (SII). La *disbiosis* también se relaciona con la aparición de otras patologías extraintestinales: esclerosis múltiple, enfermedad de alzheimer, parkinson, enfermedad cardiovascular y diabetes.^(2 8 9, 10)

3.2. Infección por *Clostridium Difficile*

El patógeno *Clostridium Difficile* (CD) es una bacteria gram positiva anaerobia y esporulante, capaz de desprender toxinas bacterianas y producir infecciones.

La infección por *Clostridium Difficile* (ICD) se presenta como una infección bacteriana de gran prevalencia en los hospitales de países desarrollados. Además, se postula mundialmente como causa principal en la diarrea nosocomial relacionada con la toma de antibióticos (DAA) que con frecuencia tiende a las recidivas^(11,12). El principal factor de riesgo es el uso previo de antibióticos; la clindamicina, cefalosporinas y betalactámicos se encuentran entre los fármacos más destacados para su aparición, pero también se ha asociado al uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP)⁽¹³⁾.

La recurrencia del *Clostridium Difficile* (rICD), se ha descrito en un 20-30% de pacientes y se relaciona con mayor mortalidad y disminución de calidad de vida en sujetos hospitalizados. La primera recidiva favorece la aparición de nuevas recaídas, la segunda recaída por CD duplica posteriormente la posibilidad de volver a tener una infección.

La microbiota de los pacientes que padecen CD es diversa entre individuos, pero se ha descrito en conjunto una disminución de poblaciones de *Bacterioides* y *Firmicutes* y un aumento de las especies de proteobacterias^(7,12).

La infección por CD varía en sus manifestaciones clínicas: desde encontrarse asintomático hasta padecer colitis fulminante. El diagnóstico se realiza principalmente por la detección de toxinas en heces. Existen factores de peor pronóstico como son: edad avanzada (mayores de 65 años), leucopenia, leucocitosis, hipoalbuminemia e incremento de creatinina.

El tratamiento se basa en la resolución del cuadro lo antes posible; mediante medidas higiénicas, farmacoterapia y en casos graves puede requerirse cirugía. El tratamiento varía según la gravedad del brote, incluyendo en casos leves o moderados: vancomicina oral o metronidazol durante 10-14 días. En los casos de mayor gravedad o más complicados puede utilizarse vancomicina oral (o rectal) junto con metronidazol intravenoso⁽¹³⁾.

De forma paradójica, el tratamiento con antibióticos constituye un factor de riesgo para padecer ICD y sin embargo, también se utilizan antibióticos para el tratamiento de esta infección. Cuando el cuadro no consigue una resolución completa existe un riesgo de generar resistencias a los antibióticos utilizados, además de generar un desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal. Todo ello favorece la aparición de recurrencias de ICD (rICD), las cuales se asocian a un número elevado de reingresos hospitalarios, un alto

coste económico y potenciales complicaciones: sepsis, formas de megacolon tóxico, perforación de colon y en los peores casos la muerte.

Estos cuadros repetitivos, generan una nueva posibilidad terapéutica para su resolución como es el uso del trasplante de microbiota fecal (TMF)⁽¹³⁾ (del cual hablaremos en el punto 3.5).

3.3. Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye dos importantes entidades clínicas como son: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Actualmente estas enfermedades tienen un curso crónico y recurrente. Se relacionan con estados proinflamatorios y con una fisiopatología no completamente definida. Además se estima que la *disbiosis* (caracterizada por una microbiota disfuncional y alterada) puede desempeñar un papel fundamental en la patogenia de la EII ^(14,15).

Entre los factores de su etiología influyen: la genética, el estado inmunitario y factores ambientales (dieta, consumo de fármacos, tabaco, infecciones...). Ambas patologías comparten en parte síntomas como: dolor abdominal, diarrea, fiebre, pérdida de peso y rectorragia.

Sin embargo, se presentan en distintas regiones del aparato digestivo. La CU provoca inflamación en distintas regiones colónicas y suele tener una distribución continua. La EC tiene una distribución discontinua (afecta a diferentes partes del aparato digestivo desde la boca hasta el ano). La localización más frecuente es la zona ileocólica.

La EII suele estar relacionada con una mala calidad de vida; ya que en las recidivas de estas patologías existen múltiples complicaciones que requieren en muchas ocasiones ingresos hospitalarios, el uso de terapias y fármacos de alto coste e incluso en ocasiones precisan de cirugía^(14,15).

3.4. Síndrome de intestino irritable

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional del aparato digestivo crónico y recurrente. Con etiopatogenia desconocida, compleja y multifactorial, donde existe una estrecha relación entre el eje cerebro-intestino-microbiota^(14,16, 17).

Entre sus síntomas más frecuentes, destaca el dolor abdominal de forma recurrente (continuo o permanente) asociado a alteraciones del hábito intestinal (estreñimiento, diarrea o ambas). También es frecuente la hinchazón y distensión abdominal. Varios estudios sugieren en su génesis una alteración de la motilidad intestinal, fenómenos de hipersensibilidad, influencia de factores estresantes psicológicos y cambios en la microbiota intestinal en

comparación a individuos sanos . Este desequilibrio intestinal se conoce como *disbiosis*; deteriora la homeostasis y el correcto funcionamiento del tracto gastrointestinal⁽¹⁷⁾.

El diagnóstico de esta enfermedad requiere descartar enfermedades orgánicas. Actualmente para evitar excesivas pruebas complementarias se utilizan los criterios ROMA IV para su confirmación, y puede clasificarse según exista la predominancia de estreñimiento, diarrea o con comportamiento mixto⁽¹⁷⁾.

3.5. Tratamiento con trasplante de microbiota fecal como alternativa terapéutica

El trasplante de la microbiota fecal (TMF) se utiliza como tratamiento en el ámbito médico, para ayudar a restaurar la microbiota intestinal y técnicamente consiste en la manipulación de sustancia fecal. La práctica habitual se da entre un donante sano y un receptor, pero también existen formas autólogas del mismo.

Su administración contempla distintas rutas de entrega: desde su infusión por una sonda nasogástrica e instilación por colonoscopia hasta las más recientes cápsulas orales.

Esta técnica puede parecer novedosa, pero se remontan años e incluso siglos atrás. Históricamente se registra su uso en el siglo IV en China, para el tratamiento de la intoxicación alimentaria y diarrea grave. Durante la medicina moderna, se describió el TFM por primera vez en 1958 para tratar la colitis pseudomembranosa fulminante. Con el avance de los años, su uso ha ido cobrando fuerza y a día de hoy se sigue investigando su uso terapéutico^(11,18).

Actualmente su uso está aceptado para el tratamiento de las recurrencias de CD, su eficacia ha despertado el interés médico debido a su potencial uso como tratamiento en diversas patologías. No solo intestinales, si no neurológicas, endocrinas, cardiovasculares y/o hepáticas.

Esta innovación terapéutica se han expandido hasta llegar a la población general, no obstante su uso clínico sigue sujeto a muchas limitaciones legales ya que no existen protocolos estandarizados. Su uso requiere el consentimiento informado, además de la selección de un donante sano y el correcto preparado del TFM para el receptor⁽¹¹⁾.

3.6. Aplicaciones transmedia

Es importante tener en cuenta, que las Tecnologías informáticas de la información y comunicación (TICs) se usan cada vez más en el campo de la medicina.

De esta manera podemos intentar beneficiarnos de los mismas, ya que no sólo se están utilizando herramientas médicas para mejorar la seguridad clínica (como por ejemplo: la informatización de la clásica historia clínica de papel a la forma digital). Si no que las TICs ofrecen cada vez más nuevas posibilidades.

El medio informático puede ser, una herramienta útil tanto para los profesionales médicos como para los pacientes. El avance tecnológico, puede verse cómo un elemento atractivo y distinto para educar a los usuarios, y ofrecerles conocimiento de forma cercana y fácil. El uso de móviles, tabletas, ordenadores... es ya de uso habitual y generalizado en la mayoría de las personas. Por eso podemos ver el potencial de uso de aplicaciones como un método complementario asistencial, favoreciendo el conocimiento y control de algunas enfermedades. Algunas iniciativas médicas que aúnan TICs y enfermedades del Aparato Digestivo son las siguientes:

- **OKEII:** aplicación móvil dirigida a pacientes/ usuarios. Contiene información sobre la EII. Permite apuntar citas médicas y contiene enlaces de interés.
- **Atemtum:** aplicación realizada por el Hospital de Elche (Alicante). Dirigida a pacientes diagnosticados de EII, que han sido intervenidos y requieren un seguimiento domiciliario en el periodo postoperatorio. Utiliza una Interface similar a whatsapp como consulta médica.
- **CalApp:** aplicación dirigida a los pacientes, que requiere del sistema IBDóC. Es una aplicación de un proyecto piloto que permite detectar niveles altos de calprotectina como signo clínico de la EII. Los resultados se envían de forma encriptada a IBDóC dando una respuesta directamente al paciente y su médico responsable.
- **Mi enfermedad de Crohn:** aplicación dirigida a pacientes. Permite facilitar el control de alimentos y líquidos que toma el paciente para poder identificar mejorías o periodos de mala evolución.

- **GI Monitor:** aplicación dirigida a pacientes. Permite registrar síntomas, gestionar la evolución de Crohn, Colitis Ulcerosa y crear gráficas interactivas con datos personales.
- **OSHI Health:** aplicación dirigida a población general. Permite recopilar información sobre educación gastrointestinal y valorar la calidad de vida, contiene acceso a artículos de interés.
- **No puedo esperar:** aplicación dirigida a pacientes. Es un proyecto pionero realizado en Cataluña. La aplicación detecta baños públicos que permiten el acceso a pacientes con enfermedades digestivas como: EC, CU, pacientes ostomizados, colectomizados o con cáncer de recto. El médico entrega al paciente una tarjeta que acredita el uso urgente del lavabo en cualquier momento. Para la gestión de esta aplicación se ha colaborado con entidades voluntarias que ceden el uso de lavabos.

4. OBJETIVOS DEL TRABAJO

4.1. Objetivo principal

- Crear una estrategia basada en algoritmos que permita informar a la población general y a pacientes con enfermedades digestivas (CD, EII SII), sobre las opciones terapéuticas del trasplante de microbiota fecal desde una perspectiva científica, basada en la evidencia y actualizada.

4.2. Objetivos secundarios

- Realizar el esbozo de una aplicación informática que facilite información a pacientes que sean potencialmente tratables con trasplante fecal, desarrollando un lenguaje en (PHP + SCSS + Javascript).
- Compilar información relevante y veraz sobre el trasplante de microbiota fecal en una aplicación informatizada que facilite a los usuarios conocimientos sobre las posibilidades terapéuticas
- Facilitar y mejorar la comunicación entre pacientes y médicos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Las principales bases de datos para la búsqueda bibliográfica y repositorios electrónicos han sido: PubMed, Scientdirect, Wiley online Library, Crochane Library, sciELO y Dialnet Plus. Ésta se ha realizado por medio de lenguaje controlado con tesauros (MeSH) y descriptores de Ciencias de la Salud

(DeCS). Se combinaron con los operadores booleanos AND y/OR. A continuación se muestran los descriptores en la siguiente tabla:

DeCS	MeSH
Trasplante de microbiota fecal	Fecal microbiota transplantation
Enfermedad Inflamatoria intestinal	Inflammatory bowel disease
<i>Clostridium Difficile</i>	<i>Clostridium Difficile</i>
Síndrome de colon irritable	Irritable Bowel syndrome
Tratamiento	Treatment

Tabla 1: Términos DeCS y MeSH para la búsqueda bibliográfica

5.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión han sido: tipo de diseño de estudio, estudios de revisiones sistemáticas con/sin meta-análisis, estudios multicéntricos, ensayos clínicos controlados y aleatorizados, guías de práctica clínica. Los artículos deben ser completos, con resumen. El horizonte temporal son los tres últimos años desde 2017 hasta 2020.

Tras la búsqueda comentada, se revisaron los artículos por título y resumen. Los estudios seleccionados estaban disponibles a texto completo. Se eliminaron aquellos que no cumplían con la finalidad de este trabajo, se eliminaron las duplicaciones de artículos en las distintas bases de datos.

Por último señalar que se han tenido en cuenta artículos de años anteriores como puntos de partida para complementar y esclarecer conceptos clave en la parte introductoria de este trabajo (la introducción).

5.2. Criterios de exclusión

A pesar de los filtros y criterios de inclusión en las búsquedas, no se contemplaron aquellos artículos que fueran: a propósitos de un caso, cartas al editor, resúmenes de conferencias o póster. Tampoco se han incluido artículos que, aunque incluían descriptores MeSH como “Fecal microbiota transplantation” tenían un área de especializada distinta al Aparato Digestivo.

6. RESULTADOS

Tras la búsqueda realizada, se procedió a una lectura exhaustiva de los artículos encontrados. A continuación se exponen los hallazgos del efecto del TMF en las tres enfermedades donde se ha testado esta herramienta terapéutica. En la Figura 1 se expresan el número inicial de estudios recabados y los que finalmente se han revisado por cumplir con los criterios de inclusión. La selección de artículos obtenido se adjunta en el (Anexo I).

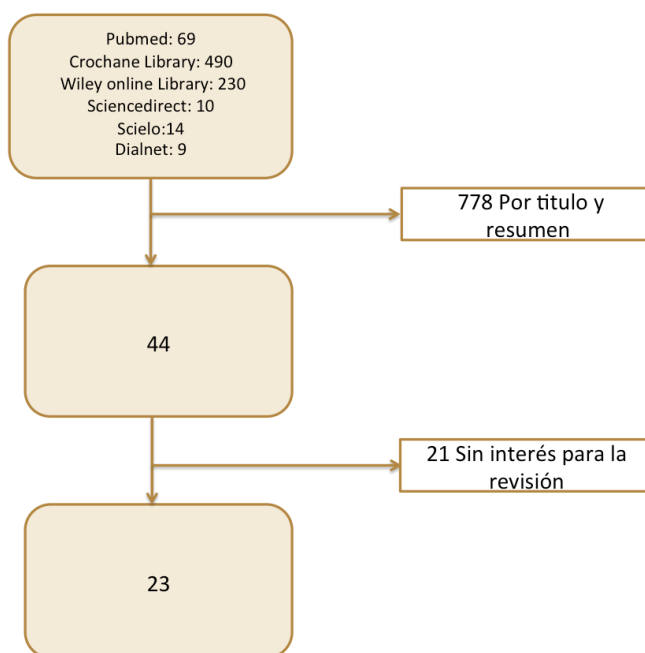


Figura 1: Diagrama de flujo de selección de estudios

6.1. El TMF en la infección por *Clostridium Difficile* (ICD)

Un gran cantidad de evidencia que incluye revisiones sistemáticas, meta-análisis y Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) ha demostrado el tratamiento de TMF como un método terapéutico altamente efectivo .

Se han revisado un total de 11 artículos, 6 corresponden a meta-análisis 2 a revisiones sistemáticas y 3 a ensayos clínicos. También se revisaron 2 Guías de Práctica clínica y un documento de pautas basado en otra Guía de Práctica clínica. Tras la información revisada, es importante destacar la eficacia de la terapia del trasplante fecal como tratamiento en la ICD con altos porcentajes de curación que oscilan entre 75% hasta el 100% según los estudios revisados. La mayoría de los artículos seleccionados, coinciden en que el uso incremental (al menos dos o más) tratamientos con TMF mejoran los resultados^(19,20, 21).

Destaca la revisión sistemática de Iqbal U et al.⁽¹⁹⁾ publicada en 2018, que estudia la eficacia de la forma de presentación más novedosa de administrar la materia fecal (cápsulas) en seis estudios. La eficacia global del TMF en las

recurrencias de ICD en forma encapsulada fue del 92,6%. La revisión reveló que la calidad de los estudios era variable (según el sistema GRADE). La forma encapsulada resultó segura y eficaz, pero a pesar del buen resultado obtenido, los autores concluyen que se requieren más estudios para establecer si el uso encapsulado liofilizado es más eficaz que los antimicrobianos para el tratamiento de rICD.

En un meta-análisis publicado en 2019 por Laci CY et al.⁽²⁰⁾ se presentaron las características de 1513 donantes de TMF en 168 estudios. La mayoría eran hombres (en un 58%) con una edad media de 34,3 años, promedio de índice de masa corporal (IMC) de 21,6. En Asia los donantes eran más jóvenes que en Occidente (30,7 años de edad versus 32,9). Menos del 50% evaluaban detección de patógenos transmisibles para la selección de donantes.

De entre los ECAS seleccionados destaca el publicado por Ianiro G et al.⁽²²⁾ en 2018; compara la eficacia de dos protocolos basados en TMF asociados a vancomicina para curar la infección severa por CD refractaria a antibióticos. El estudio incluyó 56 pacientes, 28 en cada brazo de tratamiento. Veintiocho pacientes recibieron infusión única de materia fecal y los otros veintiocho, varias instilaciones de materia fecal. Clínicamente la mejoría en ambos grupos fue del 75% (21 de 28 pacientes) frente al 100% (28 de 28) respectivamente. No se observaron eventos adversos graves asociados con ninguno de los dos protocolos de tratamiento.

Debido a la creciente prevalencia de la ICD, Nassiri MJ et al.⁽²³⁾ realizaron un meta-análisis publicado en 2018 para establecer la prevalencia del ICD a nivel mundial. Al agrupar los estudios, se observó que el 20% de la diarrea asociada al uso de antibióticos (DAA) era causada por el CD. Sin embargo 14 de los 20 estudios que se incluían en el análisis pertenecían a países Asiáticos. Esta estimación podría infravalorar la prevalencia, ya que en otros países desarrollados como EEUU, la ICD se estima en unas 29.000 muertes al año⁽²²⁾. En España no existe un registro de datos oficial al no estar considerada como una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) y no se han encontrado datos sobre su prevalencia en los estudios seleccionados.

La transferencia de microbiota fecal se ha establecido como una alternativa terapéutica en el tratamiento de la rICD y en episodios refractarios a los tratamientos tradicionales con antimicrobianos, según los estudios revisados. Tal y como muestra Hvas CL et al.⁽²⁴⁾ en el primer ensayo clínico que compara el uso de TMF frente a la fidaxomicina, los resultados muestran superioridad en la remisión de rICD tras la administración TMF seguida de un ciclo corto de vancomicina frente a tratamientos más clásicos en monoterapia (92% frente a 42% con la fidaxomicina y 19% vancomicina) en los sujetos aleatorizados. Rokkas T et al.⁽²⁵⁾ obtienen también un resultado favorable, ya que el TMF de donantes mostró mayor eficacia en comparación con la vancomicina con un

OR 20.02 (95% IC: 7.05-70.03) o frente a fidaxomicina OR 22.01 (95% IC: 4.38-109.63).

A nivel económico el TMF, es una alternativa coste-efectiva ya que es más barata que el uso de fidaxomicina para las recurrencias, tal y como mencionan Iqbal U et al.⁽¹⁹⁾. Quraishi MN et al.⁽²¹⁾ refiere un coste variable del método de entrega. El coste estimado del TMF mediante colonoscopia va desde 804 dólares hasta los 3000 dólares en caso de rICD, mientras que el tratamiento con TMF en cápsulas se estimó en los 308 dólares, lo cual supera al coste de tratamientos con antimicrobianos.

La metodología en la administración del TMF es heterogénea tal y como muestran Iqbal U et al.⁽¹⁹⁾, Quraishi MN et al.⁽²¹⁾, Ianiro G et al.⁽²²⁾, Rokkas T et al.⁽²⁵⁾. Por lo general la ruta de entrega de las heces es por vía retrógrada (enemas o con más frecuencia, por colonoscopia). La ruta anterógrada por el tracto gastrointestinal superior utiliza: la sonda nasogástrica, nasoduodenal, nasoyeyunal y las cápsulas.

La investigación de Furuya-Kanammori L et al.⁽²⁶⁾ compara las rutas de administración del TMF (vía retrógrada versus vía anterógrada gastrointestinal) con un resultado similar en la eficacia de ambas, pero estima más recaídas con la vía anterógrada que la retrógrada (RR 3,43 (95% IC: 1.32-8.93)). Iqbal U et al.⁽¹⁹⁾ señalan una tasa de respuesta del 92,6% con el tratamiento mediante cápsulas de TMF. Las preferencias y formas de administración, se recogen en el estudio de Lai CY et al.⁽²⁰⁾ en Europa no existe una vía de entrega preferida en comparación con otros continentes. Los estudios asiáticos utilizan más la superior que la inferior (58,6% versus 20,7%). En Norteamérica dan prioridad sin embargo a la inferior (41% versus 23,95%).

En lo que respecta a la preparación de la muestras en el TMF, éstas pueden presentarse desde la forma más clásica (utilización de heces frescas) hasta muestras congeladas, tal y como revisan Tang G et al.⁽²⁷⁾ en su revisión, donde al comparar estas dos presentaciones parecen igualmente eficaces. Quraishi MN et al.⁽²¹⁾, Ianiro G et al.⁽²²⁾ y Rokkas T et al.⁽²⁵⁾ señalan también que la utilización de heces congeladas presenta varias ventajas. Así, este método es más rentable ya que una muestra puede utilizarse para varias donaciones, y en condiciones adecuadas pueden guardarse durante seis meses, además puede tener una disponibilidad inmediata sin depender de una donación fresca. Otro estudio⁽²⁸⁾ compara la utilización de heces frescas versus congeladas, obteniendo un nivel similar de eficacia. Los autores sin embargo, respaldan el uso de heces congeladas por sus beneficios adicionales.

La eficacia del TMF en forma liofilizada encapsulada se ha reportado en una revisión sistemática⁽¹⁹⁾, que recoge 6 estudios con un total de 341 pacientes. La

tasa de respuesta global fue del 92,6%. La administración de cápsulas resultó exitosa y parece igual de segura que la utilización de otras vías más frecuentemente utilizadas (como el uso de colonoscopia) para la rICD.

Además, el ECA de Ianiro G et al.⁽²²⁾ respalda el uso de varias infusiones de trasplante fecal frente a una sola administración. En este estudio se aleatorizaron 56 pacientes con ICD grave, en dos intervenciones terapéuticas (trasplante fecal de microbiota simple de una sola instalación versus trasplante de microbiota múltiple de al menos dos instilaciones) seguidas de antibioterapia durante 14 días con vancomicina. Los pacientes que fueron asignados a una sola infusión de TMF mejoraron en un 75% (21 de 28 pacientes) frente al 100% de mejoría clínica en aquellos que habían recibido al menos dos infusiones de TMF. Wenjia H et al.⁽²⁸⁾ respaldan estos resultados, ya que en su meta-análisis refieren una mejoría significativa con la instilación múltiple versus simple (RR= 0,24, 95% IC: 0-10-0,58). Camacho Ortiz A et al.⁽²⁹⁾ también coincide en este hallazgo, aunque este estudio piloto tiene un tamaño muestral muy pequeño. El grupo que recibía TMF tuvo una remisión clínica en 4 de 7 pacientes (57.1%) con infusión única y en 5 de 7 pacientes (71,4%) tras una segunda infusión.

En la mayoría de los estudios, los efectos adversos del TMF son leves tal y como reflejan Lai CY et al.⁽²⁰⁾, Quarashi MN et al.⁽²¹⁾, Hvas CL et al.⁽²⁴⁾, Rokkas et al.⁽²⁵⁾, Tang G et al.⁽²⁷⁾. Los más frecuentes son: diarrea, estreñimiento, hinchazón, calambres abdominales, flatulencias o cefalea. Los efectos adversos a largo plazo requieren mayor tiempo de estudio. No hay ensayos clínicos al respecto, pero un estudio observacional realizó el seguimiento de pacientes tratados con TMF con un promedio de 3,8 años. Durante el seguimiento no se objetivó aumento de peso, o mayor riesgo de padecer enfermedades autoinmunes o alergias.

La mayoría de los estudios coinciden en la necesidad de establecer pautas claras, simplificadas y más homogéneas en la utilización del TMF. Otro de los problemas actuales es la falta de estandarización en la selección de donantes. Lai CY et al.⁽²⁰⁾ realizaron un estudio que incluía 168 artículos que informaban de las características de 1513 donantes. La mayoría de los donantes eran universales: 72 % versus el 22% que eran familiares de primer grado.

En cuanto a los criterios de inclusión y exclusión de los donantes, el criterio más frecuente como factor de exclusión fue la toma de antibióticos (94%) hasta tres meses antes del trasplante fecal en un 47% de los estudios. Otros criterios de exclusión comunes en los estudios para ser donante incluían: padecer SII, EII, estreñimiento y diarrea, enfermedades transmisibles ó cirugía gastrointestinal. En algo más de la mitad, se estudiaban los comportamientos sexuales de alto riesgo (51%), exposición a hepatitis viral o Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con un 39%. Las pruebas más comúnmente realizadas en heces para la selección de donante incluía el estudio de CD en el 95% de los cribados y otros patógenos como la *Salmonella*, *Shigella* y

Campylobacter en un 53% de los casos, *Cryptosporidium* 52% y detección patógenos entéricos en el 48%. Sin embargo, en menos de la mitad de los estudios se incluyeron otras enfermedades que pueden ser de riesgo como síndrome metabólico ó diabetes mellitus. Menos de un tercio de los estudios estudiaron la presencia de *Helicobacter Pylori* u organismos resistentes a antibióticos que pudieran generar una transferencia horizontal al receptor. Para evitar diferencias en la selección del donante Cammarota et al.⁽¹³⁾ en el Consenso sobre el TMF y la práctica clínica, recomiendan para la selección de donantes realizar una entrevista e historia clínica, realizar cribado de enfermedades infecciosas, trastornos gastrointestinales, metabólicos y fármacos previos consumidos por el donante (Anexo II).

Se han consultado también varias Guías sobre el manejo de ICD. La Sociedad Británica de Gastroenterología (BSG) y Sociedad de infecciones sanitarias (HIS)⁽³⁰⁾ elaboraron una serie de pautas conjuntas para el tratamiento de la ICD y la rICD, con la finalidad de favorecer pautas comunes en la metodología de este proceso. En esta guía se recomienda ofrecer el FMT a pacientes con ICD recurrente que hayan tenido al menos dos recurrencias, o aquellos que hayan tenido una recurrencia y tengan factores de riesgo para episodios adicionales; incluido ICD complicado grave y severo. También se recomienda proponer esta terapia en la ICD refractaria a tratamiento tradicional. Otra de las recomendaciones, es combinar como tratamiento conjunto el uso vancomicina y/o fidaxomicina junto con el tratamiento de microbiota fecal. La experiencia del uso de FMT como terapia inicial para ICD es muy limitada. Uno de los estudios seleccionados para este trabajo consistía en un pequeño ensayo piloto aleatorizado que no demostró mejora clínica en comparación con el tratamiento tradicional de antimicrobianos como tratamiento de primera línea⁽²⁹⁾.

Una de las Guías iniciales de las consultadas es la Guía de Infecciosas Europea, que publica en 2014 el siguiente algoritmo en el tratamiento en la ICD⁽³¹⁾. La guía divide el tratamiento según la gravedad del episodio de ICD (leve, moderado, severo y recurrente). En esta Guía la opción de TMF ya aparecía en caso de múltiples recurrencias.

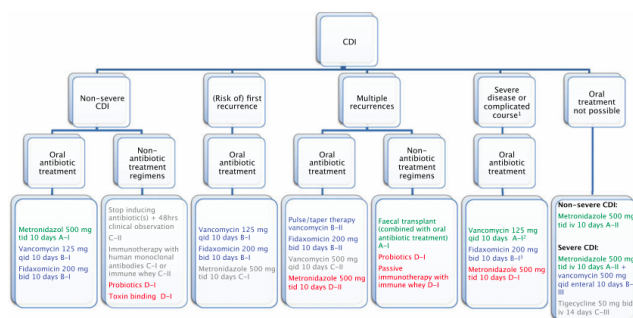


FIG. 1. Schematic overview of therapeutic regimens for *Clostridium difficile* infection (CDI). ¹Severe CDI or complicated course: surgical therapy not included in this overview. ²It can be considered to increase the oral dosage of vancomycin to 500 mg four times daily for 10 days (B-1). ³There is no evidence that supports the use of fidaxomicin in life-threatening CDI (D-1). Strength of Recommendation (SoR) A – green (strongly supports a recommendation for use); SoR B – blue (Moderately supports a recommendation for use); SoR C – grey (Marginally supports a recommendation for use); SoR D – red (Recommendation against use).

Ilustración 1: Algoritmo de tratamiento de ICD

La guía de práctica clínica para el tratamiento del CD en adultos y niños de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) y cuidado de la salud Epidemiológica de América (SHEA), propone las siguientes pautas que se muestran en el cuadro de abajo para el tratamiento de la ICD y sus recurrencias⁽³²⁾ :

Table 1. Recommendations for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Adults

Clinical Definition	Supportive Clinical Data	Recommended Treatment ^a	Strength of Recommendation/ Quality of Evidence
Initial episode, non-severe	Leukocytosis with a white blood cell count of ≤ 15000 cells/mL and a serum creatinine level <1.5 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days, OR FDX 200 mg given twice daily for 10 days Alternate if above agents are unavailable: metronidazole, 500 mg 3 times per day by mouth for 10 days 	Strong/High Strong/High Weak/High
Initial episode, severe ^b	Leukocytosis with a white blood cell count of ≥ 15000 cells/mL or a serum creatinine level >1.5 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days, OR FDX 200 mg given twice daily for 10 days 	Strong/High Strong/High
Initial episode, fulminant	Hypotension or shock, ileus, megacolon	<ul style="list-style-type: none"> VAN, 500 mg 4 times per day by mouth or by nasogastric tube. If ileus, consider adding rectal instillation of VAN. Intravenously administered metronidazole (500 mg every 8 hours) should be administered together with oral or rectal VAN, particularly if ileus is present. 	Strong/Moderate (oral VAN); Weak/Low (rectal VAN); Strong/Moderate (intravenous metronidazole)
First recurrence	...	<ul style="list-style-type: none"> VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days if metronidazole was used for the initial episode, OR Use a prolonged tapered and pulsed VAN regimen if a standard regimen was used for the initial episode (eg, 125 mg 4 times per day for 10–14 days, 2 times per day for a week, once per day for a week, and then every 2 or 3 days for 2–8 weeks), OR FDX 200 mg given twice daily for 10 days if VAN was used for the initial episode 	Weak/Low Weak/Low Weak/Moderate
Second or subsequent recurrence	...	<ul style="list-style-type: none"> VAN in a tapered and pulsed regimen, OR VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days followed by rifaximin 400 mg 3 times daily for 20 days, OR FDX 200 mg given twice daily for 10 days, OR Fecal microbiota transplantation^c 	Weak/Low Weak/Low Weak/Low Strong/Moderate

Abbreviations: FDX, fidaxomicin; VAN, vancomycin.

^aAll randomized trials have compared 10-day treatment courses, but some patients (particularly those treated with metronidazole) may have delayed response to treatment and clinicians should consider extending treatment duration to 14 days in those circumstances.

^bThe criteria proposed for defining severe or fulminant *Clostridium difficile* infection (CDI) are based on expert opinion. These may need to be reviewed in the future upon publication of prospectively validated severity scores for patients with CDI.

^cThe opinion of the panel is that appropriate antibiotic treatments for at least 2 recurrences (ie, 3 CDI episodes) should be tried prior to offering fecal microbiota transplantation.

Ilustración 2: Recomendaciones de tratamiento para ICD

Las recomendaciones más actualizadas son las propuestas por la Guía Americana⁽³²⁾ y las pautas del Consenso Europeo sobre el uso del TMF en la práctica clínica⁽¹³⁾. El uso de TMF se propone como terapia no sólo en las recurrencias, si no también cuando fracasan los tratamientos de primera línea en episodios moderados o graves que no evolucionan favorablemente con la terapia antimicrobiana⁽¹³⁾.

6.2. El TMF en Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Se han revisado un total de 6 artículos, 4 corresponden a meta-análisis y 2 ensayos clínicos. Los estudios relativos al uso de la terapia fecal para el tratamiento de la EII son heterogéneos y no concluyen de manera uniforme sobre su eficacia.

Uno de los meta-análisis seleccionados publicado en 2018 recopiló varios estudios de cohortes y ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad del TMF. En total: 596 pacientes de edad adulta y pediátrica. De estos pacientes 459 recibieron TMF con un resultado de remisión clínica en el 53%. Durante el seguimiento la respuesta clínica disminuyó al 28,8 % (132/459). El meta-análisis en los estudios de cohorte mostró una remisión significativa en

pacientes que tenían EII moderada-severa obteniendo un mayor beneficio que los pacientes con episodios más leves-moderados ($p=0,037$). El meta-análisis de los ECA mostró que el TMF logró la remisión clínica significativa para CU en comparación con placebo (28% versus 9%). La selección de donantes, forma de infusión, la seguridad y eficacia son todavía inciertas⁽³³⁾.

El ensayo clínico aleatorio seleccionado más reciente (Diciembre 2019) analizaba la microbiota gastrointestinal de pacientes con CU antes y después del tratamiento con terapia fecal en comparación con placebo. El resultado mostró que existía una diferencia estadísticamente significativa, con una mejoría tanto a nivel endoscópico como en la remisión clínica en el grupo de intervención frente al placebo ($P < 0.05$)⁽³⁴⁾.

La EII sigue siendo un enigma en gran parte por su patogénesis. Los estudios seleccionados, apuntan de forma global a que la *disbiosis* es un factor importante en su etiología, ya que la diversidad de la microbiota se pierde y también hay alteraciones de microorganismos más específicos. El aumento y/o disminución de determinadas bacterias, puede significar el agotamiento de una correcta función gastrointestinal y provocar con mayor facilidad alergias, intolerancia a la glucosa, obesidad, infecciones u otras enfermedades crónicas⁽³⁵⁾.

Algunos estudios remarcen la moderada efectividad del trasplante fecal. Lo consideran útil para la remisión sobre todo de CU⁽³³⁾. Una revisión sistemática que incluía 4 estudios con 277 participantes, sugiere la remisión clínica de la CU con TMF en comparación con placebo. El seguimiento de los pacientes mostraba a las 8 semanas la remisión en 52/140 pacientes asignados a TMF (37%) en comparación con el grupo control 24/137 pacientes (18%). Las recaídas de CU a las 12 semanas del tratamiento fueron del 20% para el grupo control y ninguna los tratados con TMF⁽¹⁵⁾.

Otro de los artículos, analizó el TMF en comparación de sulfasalazina oral en 100 pacientes aleatorizados. La remisión en el grupo que había recibido TMF fue significativamente mayor que el control (96% versus 70%). A nivel endoscópico también se observó mejoría en los pacientes que habían sido tratados con TMF⁽³⁴⁾.

Un meta-análisis que agrupaba 9 estudios con 346 pacientes, evaluó el efecto del TMF en pacientes con EII y ICD. La tasa de curación inicial era del: 81%. La tasa de curación general fue del 89% durante el seguimiento. No hubo diferencias significativas en comparación de tasa de curación entre pacientes con ICD tratados con TMF y pacientes con y sin EII (RR: 0,92 ICD:95% 0.81-1.05). Sin embargo de los 9 estudios, 5 notificaron reacciones adversas. La aparición de un nuevo brote de EII fue la más frecuente⁽³⁶⁾.

Otro de los meta-análisis seleccionados sin embargo, no refiere un beneficio tan claro del TMF en la EII, ya que en una muestra de 514 pacientes, refiere que el TMF parece empeorar la EII en un 14,3 % (95% IC: 11-19). En cambio, si los datos se restringen únicamente a ensayos clínicos controlados y aleatorizados este porcentaje resulta menor: 4,6 %. Los estudios con mayor calidad metodológica, muestran al TMF como un tratamiento seguro que los de menor calidad⁽³⁵⁾.

Algunos autores reflejan que el uso de una misma muestra para diferentes receptores puede tener distintos efectos. Tal y como muestra un ensayo piloto aleatorizado de 61 en pacientes con CU, comparó la tasa de remisión de CU en pacientes con TMF de un único donante versus placebo. Los resultados mostraron la remisión de la enfermedad en 27/31 pacientes asignados al TMF (87,1%) versus 20/30 tratados con placebo (66,7%), lo cual podría significar que la respuesta puede ser específica del paciente. En un futuro los avances metagenómicos podrían tener utilidad para obtener una mayor efectividad en el TMF para el tratamiento de la EII⁽³⁷⁾.

En definitiva, parece necesario realizar más estudios que utilicen el TMF en la EII. La mayoría de estudios seleccionados reflejan diferentes métodos de entrega del TMF (vía superior con sonda nasogástrica o gastroscopia, o inferior) sin prioridad por alguna de ellas. La selección del donante adecuado todavía no está establecida ya que varios de los estudios reflejan una selección variada (donantes con y sin parentesco, voluntarios, personas cercanas al paciente...). Los efectos adversos frecuentes implican flatulencia, deposiciones irregulares, dolor abdominal, o brotes que empeoran la EII. Tampoco se ha detectado el mejor método de preservación de heces (frescas versus congeladas). La seguridad y eficacia todavía es incierta. Los estudios metodológicos deben tener la calidad y evidencia suficientes para aceptar este tratamiento una alternativa terapéutica a los tratamientos más clásicos de la EII (15,33,37).

6.3. El TMF en el Síndrome de intestino Irritable (SII)

Se han revisado 5 artículos: 4 ensayos clínicos y un meta-análisis. No se encontró ninguna revisión sistemática que abordara la relación y posible uso terapéutico del TMF en el SII.

El SII es una enfermedad intestinal funcional frecuente. Los síntomas son variables, pero afectan de forma notable al estado de ánimo y calidad de vida del paciente. El manejo clínico se basa en una buena relación entre el médico-paciente y dieta adecuada según el subtipo de SII. Algunos pacientes mejoran con una alimentación sin gluten o dieta baja en FODMAP (*“fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols”*). Todavía no

se ha establecido un tratamiento óptimo para esta enfermedad. Por ello el TMF ha generado expectativas en su posible eficacia para el SII.

El Ensayo clínico aleatorizado más reciente escogido para la realización de este trabajo, fue publicado en Diciembre de 2019. Este ECA evalúa la utilidad TMF como terapia para SII. La muestra del estudio fue de 90 pacientes. Éstos fueron aleatorizados y se realizó un doble ciego en el estudio. Los resultados obtenidos midieron la mejoría clínica de la calidad de vida percibida por los pacientes, utilizando un cuestionario validado de 34 items (IBS-QoL) antes y después del tratamiento. La fatiga también se evaluó, utilizando como herramienta la escala de impacto de la fatiga FIS. El 35% de los pacientes del grupo intervención refería mejoría clínica desde el inicio hasta 6 meses después en comparación al grupo de control con un 11% ($p=0,020$). Sin embargo durante el seguimiento, no hubo diferencias estadísticamente significativas ni a los 3 meses ($p= 0,203$) ni a los 12 meses ($p= 0,909$)⁽³⁸⁾.

Un estudio aleatorizado con doble ciego, realizó el seguimiento entre 52 pacientes que recibían tratamiento en cápsulas de TMF versus placebo. En el estudio se realizó un análisis de la microbiota pre y post-tratamiento. La disminución de síntomas de SII no mejoró en el grupo tratado con TMF con respecto al brazo control. El estudio posterior al tratamiento, mostraba una mejoría en la diversidad de la microbiota de los pacientes del grupo control y del grupo intervención. Sin embargo el pronóstico clínico no era mejor en los pacientes tratados. El estudio sugiere, que sería interesante incluir pacientes con SII de un mismo subtipo: diarrea, estreñimiento o mixto⁽¹⁷⁾.

Sin embargo, otro pequeño estudio de 10 pacientes que no habían respondido a un primer tratamiento con TMF de 30 gramos utilizó el doble de cantidad de heces (60 gramos) para comprobar si con una mayor dosis de TMF existía mejoría clínica. Las heces pertenecían a un “superdonante” con un índice *disbiosis* (DI)= 1 lo que indica que era normobiótico, con una microbiota sana. El donante era un varón joven de 36 años, con un índice de masa corporal normal ($23,5 \text{ kg/m}^2$), nacido por parto eutócico y alimentado con leche materna en su infancia, no fumador, con un examen físico y de laboratorio apto para ser donante. Su alimentación se basaba en una dieta equilibrada y consumía suplementos ricos en: proteínas, vitaminas y minerales. Las heces se entregaron a los 3-4 meses de no haber respondido a un primer TMF. El 70% de los pacientes (7/10) respondieron clínicamente al TMF de 60 gr. Las mejorías clínicas se tradujeron en una disminución de molestias abdominales en un 57% , una disminución de la fatiga en el 80% y mejora de la calidad de vida en el 67% de los pacientes⁽³⁹⁾.

Otro de los ECAS, aleatorizó a los pacientes del estudio y les asignó tratamiento con placebo, vs 30 vs 60 gramos de TMF. El TMF resultó mejorar la clínica de los pacientes que durante el seguimiento del estudio demostraron un

aumento en las concentraciones de *Eubacterium bifforme*, *Lactobacillus spp* y disminución de *Alistipes*. Estos cambios en la microbiota se relacionan con mejoría en las molestias abdominales, fatiga y calidad de vida⁽⁴⁰⁾.

Un estudio evaluó el TMF de donante en comparación con el uso autólogo de TMF durante doce meses. Este ensayo clínico aleatorizó a los pacientes, con doble doble ciego y comparó los resultados con el grupo control (usando placebo) en proporción 2:1 (n=55 para el grupo de TMF y n=28 en el grupo de control). La mejoría se evaluó por cuestionarios que evaluaban el nivel de fatiga (p = 0,020) y la percepción de calidad de vida (p = 0.011) a los 6 meses. Los resultados favorables se obtuvieron en aquellos pacientes que tenían SII sin otras comorbilidades, ya que el trasplante fecal tuvo menos éxito en aquellos pacientes que presentaban otras enfermedades funcionales concomitantes⁽³⁸⁾.

Sin embargo, un meta-análisis seleccionado que incluía 5 ensayos clínicos aleatorizados con 267 pacientes, no encontró mejoría clínica utilizando el TMF en el SII versus placebo (TMF autólogo) con un Riesgo Relativo de 0,98 (I95% IC: 0,58 a 1,66) y heterogeneidad significativa (p = 0,001) entre los estudios. Las cápsulas de placebo tenían un beneficio global mayor en comparación a las cápsulas con TMF de donantes en dos de los ensayos con un RR=1,96; 95% IC: 1.19-1.30). En cambio, el TMF administrado por colonoscopia fue superior con TMF de donantes al TMF autólogo en dos de los estudios (RR=0,63%; 95% IC: 0,43- 0.93% con NNT= 4; 95% IC: 3-22).

Las heces de donantes administradas por sonda nasoyeyunal también mostraban una tendencia beneficiosa respecto al uso de heces autólogas (RR= 0,69; 95% IC: 0,46- 1.02). Este estudio apunta que el método de entrega podría haber influenciado en el resultado, ya que el uso de colonoscopia parece relacionarse con un beneficio mayor en el TMF⁽⁴¹⁾.

Varios de los estudios publicados apuntan la necesidad de que se requiere un mayor número de estudios y un procedimiento más consensuado tanto en la ruta de entrega como en la selección de donante, número de infusiones y/o subtipos de SII a los que va a ser destinado^(17,38,41). Actualmente los hallazgos sobre el uso del TMF en la SII son insuficientes como para establecer su uso de forma rutinaria como opción terapéutica. Se requieren un número mayor de estudios que incluyan una calidad metodológica aceptable. Se requiere conocer cual es la mejor ruta de entrega, selección de un donante apto y determinar la cantidad necesaria de TMF que beneficie al receptor.

6.4. Aplicación transmedia del TMF

Se han elaborado una serie de algoritmos en función de la evidencia encontrada y basada en las recomendaciones de la Guía clínica Americana y la

lectura de pautas del Consenso Europeo y la Guía Británica sobre el tratamiento de la ICD y sus recurrencias.^(13,30,32)

La aplicación “Fecapp” ha sido diseñada para el uso de pacientes. Las recomendaciones que ofrece, están basadas en la evidencia y práctica clínica, reestructuradas en un lenguaje más sencillo para favorecer la comprensión y conocimientos médicos a los usuarios. También se ha facilitado un email de contacto para posibles dudas del usuario al equipo médico.

La pantalla inicial de la App informa al paciente de que “Fecapp” está basada en estudios clínicos, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica

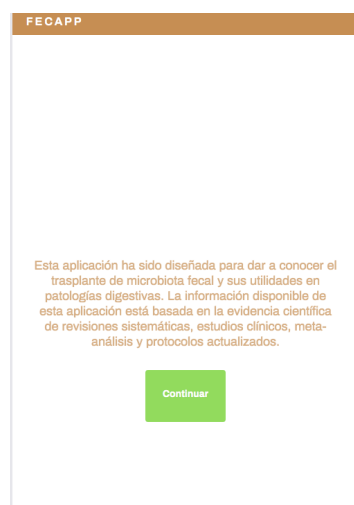


Ilustración 3: Pantalla inicial de Fecapp

La segunda pantalla de “Fecapp” contempla las enfermedades digestivas redactadas en este trabajo (EII, SII e ICD). La pantalla principal, corresponde a la identificación de cualquiera de estas enfermedades digestivas por parte del usuario.

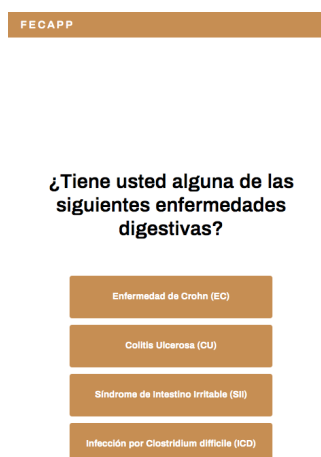


Ilustración 4: Pantalla principal de la App

En caso de que el paciente tuviera cualquiera de ellas, podría acceder a la información clicando en la pestaña correspondiente. De esta manera, aparecería información sobre el TMF y su aplicación en la patología.

(Crohn, Colitis, Síndrome de Intestino irritable)

- Actualmente no se dispone de evidencia científica que recomiende el uso del trasplante fecal como tratamiento para esta patología. En el 2019 se han publicado varios ensayos clínicos que comparaban la efectividad del trasplante fecal con el uso de placebo ó trasplante autólogo de heces. Sin llegar a conclusiones firmes que respalden su uso como opción terapéutica apoyada por expertos. Sin embargo, se sigue investigando su utilidad en el Síndrome de Intestino Irritable.



Ilustración 5: explicación de TMF y la patología correspondiente

En caso de que el paciente hubiera sido diagnosticado de ICD o rICD, accedería al algoritmo creado. El paciente debería responder a las preguntas que se le ofrecen, de tal manera que obtendría información sobre el tratamiento más adecuado (según sea un primer episodio: leve, moderado o muy grave, una primera recurrencia, o segunda o más). La opción de TMF aparece en caso de: dos o más recurrencias y como alternativa terapéutica en casos refractarios al tratamiento de primera línea.

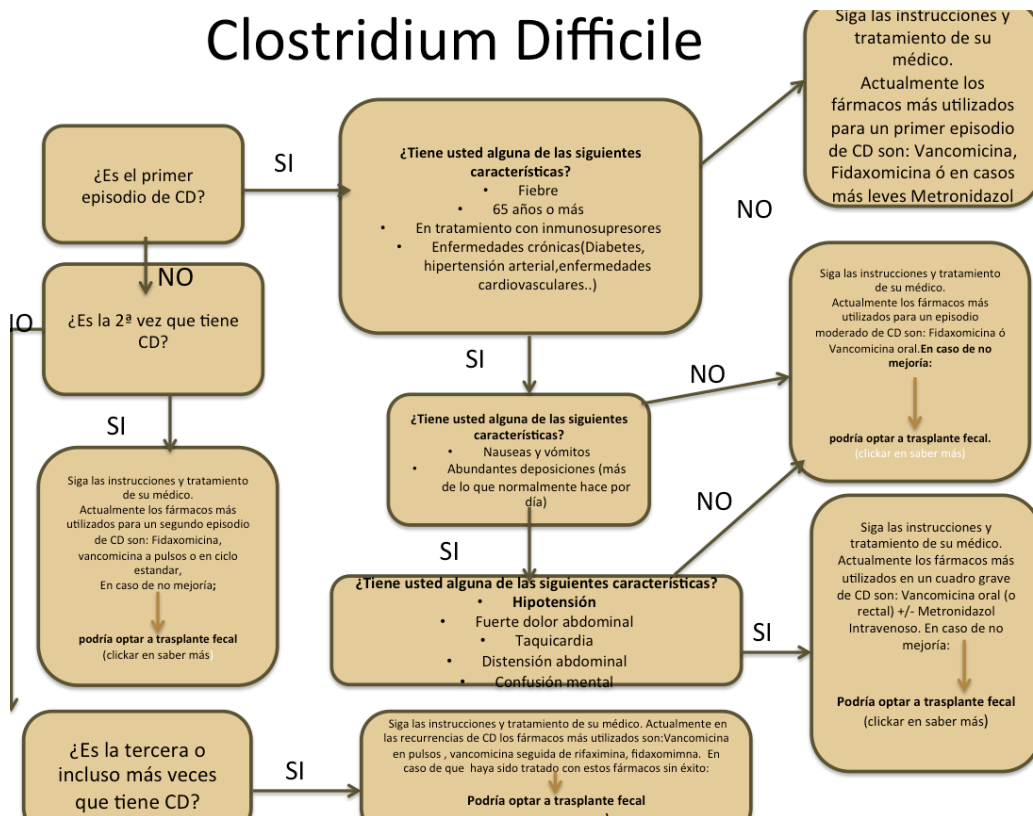


Figura 2: Elaboración propia del Algoritmo de tratamiento de ICD basado en las guías seleccionadas.

La aplicación también ofrece la posibilidad de información breve y concisa sobre el concepto de TMF, sus aplicaciones, características de donante, receptor y efectos adversos.

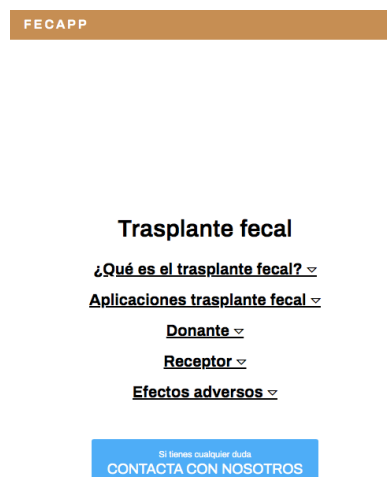


Ilustración 6: pantalla de conceptos básicos de TMF de Fecapp

El paciente/usuario puede ver información sobre estos aspectos, dándole al desplegable. Además, como se ha comentado, también existiría la opción de mandar un correo al equipo de “Fecapp”, clicando en la parte de abajo de la pantalla.

7. DISCUSION

“Fecapp” es una aplicación (App) multiplataforma que puede utilizarse tanto en el ordenador como en el móvil en forma de App. Es la primera aplicación que bajo nuestro conocimiento ha sido creada para informar al paciente de una técnica que puede resultar aparentemente extraña, pero que ha demostrado ser altamente efectiva, sencilla y segura en las ICD. “Fecapp” permite el acceso al usuario de manera fácil (no requiere un registro o cumplimentación de datos). “Fecapp” está orientada a pacientes con la patología digestiva descrita (EII, SII e ICD), pero que sin embargo cualquier persona podría descargar e indagar sobre el TMF. Para el desarrollo de la aplicación hemos realizado una revisión sistemática de la literatura en los últimos 3 años sobre la eficacia del TMF en varias enfermedades digestivas sobre las que previamente existían estudios donde se había testado la utilidad del TMF. Al estar basada en evidencia científica, la mayor utilidad de esta aplicación se plasma en el tratamiento de ICD, ya que es donde existe más evidencia y consenso sobre la eficacia terapéutica del mismo. Los algoritmos creados, se han basado en la Guía Americana IDSA y en las pautas del consenso Europeo sobre el tratamiento de la ICD. Además, ofrece al usuario un conocimiento muy básico sobre el TMF. En las otras enfermedades revisadas (EII y SII) la evidencia es

más limitada y contradictoria, por ello la aplicación da información más limitada señalando estos aspectos. La aplicación explica igualmente al paciente que entra por primera vez, en que consiste el TMF y sus posibilidades.

Hasta ahora se han desarrollado otras aplicaciones de uso móvil orientadas sobretudo hacia el conocimiento de la EII. Ninguna de las App tenían como objeto facilitar conocimiento sobre el TMF al usuario. Se ha realizado un beta tester con las aplicaciones disponibles hasta el momento. La mayoría de las Apps no están disponibles para operador Android, restringiendo su usabilidad a usuarios de IOS.

OKEII (desarrollada en 2016) se dirige al usuario/ paciente con un vídeo sobre la EII. Permite gestionar citas médicas como recordatorios. El resto de iconos que podrían ser útiles para los pacientes como: “Guía de Nutrición”, “Mitos y leyendas” “Viaja con EII” no se cargan correctamente y no permiten el acceso a la información de la App.

CalApp requiere del servicio IBDOC. La última actualización del sistema se incorporó a principios de Diciembre de 2019. Cuando se descargó esta App para comprobar su utilidad, se detectó que la entrada estaba restringida a pacientes del proyecto piloto de Hospital de Bellvitge.

GI monitor, únicamente puede descargarse en sistemas Android. Para acceder a información hay que registrarse como usuario.

Atemtum, *Mi enfermedad de Crohn* y *OSHI Health* no se encontraban disponibles en el buscador de App Store ni para el sistema Android ni IOS.

¡No puedo esperar! fue la única App que se descargó con éxito en ambos sistemas operativos. La aplicación recuerda al usuario que se debe tener una tarjeta médica para poder utilizar los servicios públicos. Los usuarios de la App son pacientes diagnosticados con EII, ostomizados, colectomizados o que padecen cáncer de recto. El proyecto se desarrolla en Cataluña y puede ampliarse en otras zonas de España.

En cuanto a nuestra App, es importante destacar las fortalezas y limitaciones de este trabajo. Como puntos fuertes, encontramos que “Fecapp” podría ser la primera aplicación diseñada de manera sencilla y funcional que ofrece información sobre el TMF. El entorno de la aplicación es sencillo sin distracciones para el usuario, con información actualizada sobre el tratamiento y aplicaciones actuales del TMF en las enfermedades digestivas.

Como limitaciones en el trabajo, destacar que “Fecapp” es todavía una aplicación poco desarrollada pues es la primera versión que precisará de

mejoras para solventar deficiencias que irán apareciendo con el uso de la misma. En este sentido es importante destacar la limitación económica de este trabajo, ya que únicamente se ha realizado un “esquema” de la aplicación. Una versión más completa de “Fecapp” supondría un mayor coste económico.

Igualmente se debe señalar que la revisión sobre el TMF en ICD, EII y SII se ha efectuado con un límite temporal de 3 años cuando lo más normal es remontarse la menos a los 5 años. Por eso es posible que algún artículo de interés pueda haber pasado desapercibido, si bien los meta-análisis y revisiones sistemáticas mas recientes los deberán haber recogido. Es importante destacar que no se han encontrado aplicaciones móviles dirigidas al paciente/usuario que tuvieran como objetivo dar a conocer el TMF. La mayoría de las App comentadas versan sobre la EII (*OKEII, Atemtum, CalApp, Mi enfermedad de Crohn, GI monitor, OSHI Health*). Otro de las consideraciones a resaltar es la limitación terapéutica del uso del TMF que se ha restringido actualmente al uso de rICD. Los pacientes con EII (tanto Crohn como Colitis Ulcerosa) ó el SII únicamente pueden beneficiarse utilizando “Fecapp” como una aplicación para consultar los aspectos más básicos del TMF, ya que se requieren más estudios para avalar su uso en la EII y SII de forma reglada o como una alternativa terapéutica.

8.CONCLUSIONES

- El TMF es una terapia altamente efectiva y segura en el tratamiento de las recurrencias de la Infección por *Clostridium Difficile*), con mejores resultados que la terapia tradicional con antibióticos. El TMF se recoge como una opción terapéutica en la práctica clínica como terapia en las múltiples recurrencias de ICD y en casos graves y/o refractarios a tratamientos de primera línea.
- Varios de los estudios seleccionados concuerdan en un resultado más favorable del uso múltiple de TMF frente a una única infusión. Las vías de administración (retrógrada versus anterógrada) se utilizan de forma heterogénea según los estudios seleccionados.
- Las formas de presentación de TMF fresca y congelada, presentan niveles similares en la eficacia. Sin embargo, las ventajas adicionales del formato congelado son destacables. El uso encapsulado ha demostrado ser seguro y efectivo en los estudios, pero se requiere de más datos analíticos para equiparlo a las formas anteriormente comentadas.
- Los donantes se someten a un cribado de varias pruebas antes de realizar el TMF. Sin embargo, es necesaria la estandarización y protocolización de la entrevista médica y pruebas que se deben de realizar antes de este procedimiento.
- Los efectos adversos son generalmente leves y autolimitados. Se requieren ensayos clínicos y analíticos que estudien los efectos adversos con mayor tiempo de latencia.
- La patogénesis de la EII es compleja e incierta. Los estudios realizados con TMF para el tratamiento de EII han mostrado resultados heterogéneos en su eficacia. Es necesaria la realización de más estudios que estandaricen rutas de entrega y una selección más idónea del donante. El desarrollo de la investigación metagenómica puede ser de utilidad para establecer el TMF como una opción terapéutica, ya que la respuesta al tratamiento con las heces de un mismo donante parecen individualizadas.

- Los estudios realizados del TMF en SII, comparan esta terapia con el uso de placebo y heces autólogas. Actualmente no se ha establecido un consenso de ruta de entrega o número de infusiones que se deben emplear. Para evaluar la eficacia del TMF se utilizan cuestionarios que evalúan la fatiga y calidad de vida, aunque también se analiza la microbiota del receptor pre y post-tratamiento. Son necesarios más estudios con adecuada calidad metodológica para considerar el TMF como alternativa terapéutica en esta enfermedad.
- Este trabajo ha generado una App denominada “Fecapp” como herramienta informática dirigida al paciente/usuario con información sencilla, actualizada y basada en la evidencia revisada sobre la utilidad del TMF en varias enfermedades digestivas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. R Marchesi J, H Adams D, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016; (2): 330-339. doi:10.1136/gutjnl-2015-309990
2. Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. *Rev Esp Enferm Dig* 2018; 110(1): 51-56. DOI: 10.17235/reed.20188.4947/2017.
3. Schippa S, Conte MP. Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health. *Nutrients*. 2014; (6): 5786–5805. doi:10.3390/nu6125786
4. Ferre C, Aguilera Castro L, Rodriguez de Santiago E, Garcia Garcia De Paredes A, López Sanroman A. Trasplante de microbiota fecal: algo más que una curiosidad terapéutica. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107(7):399-401
5. Icaza-Chavez ME. Microbiota intestinal en la salud y enfermedad. *Rev gastroenterol Méx*. 2013; 78(4): 240-248. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.04.004>
6. Duque G, Acero F. Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Repert. Med. Cir.* 2011 20(2):74-2. DOI: 10.31260/REPERTMEDCIR.V20.N2.2011.680
7. Castañeda Guillot C. Trasplante de microbiota fecal. *Rev Cubana Pediatr* . 2019; 91(3):e829.
8. Nagao-Kitamoto H, Shreiner AB, Gilliland MG 3rd, Kitamoto S, Ishii C, Hirayama A, et al. Functional characterization of inflammatory bowel disease-associated gut dysbiosis in gnotobiotic mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016; 2 (4):468-81. doi:10.1016/j.jcmgh.2016.02.003
9. Hoffmann TW, Pham HP, Bridonneau C, Aubry C, Lamas B, Martin-Gallausiaux C, et al. Microorganisms linked to inflammatory bowel disease-associated dysbiosis differentially impact host physiology in gnotobiotic mice. *ISME J* . 2016; 10 (2): 460–477. doi:10.1038/ismej.2015.127
10. López-Sanromán A, Rodriguez de Santiago R, Cobo Reinoso J, Del Campo Moreno R, Foruny Olcina JR, García Fernandez 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. 2017; 40 (9): 605-614. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.03.004

11. Konturek PC, Koziel J, Dieterich W, Haziri D, Wirtz S, Glowczyk I, et al. Successful therapy of clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. *J Physiol Pharmacol* .2016;67:859–66.
12. Choi HH, Cho YS. Fecal microbiota transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clinical Endos*. 2016; 49(3): 257-265. doi:10.5946/ce.2015.117
13. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilic-Stojanovic M, Kump P, Setokari R, et al. European FMT Working Group. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017; 66 (4): 569-80. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017
14. Chen CC, Chen YN, Liou JM, Wu Ms; Taiwan Gastrointestinal Disease and Helicobacter Consortium. From germ theory to germ therapy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2019 Feb;35(2):73-82. doi: 10.1002/kjm2.12011
15. Imdad A ,Nicholson MR , Tanner-Smith EE, Zackular JP, Gómez Duarte OG, Beaulieu DB, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst* . 2018; 11 (11):CD012774. DOI: 10.1002/14651858.CD012774.pub2
16. De Palma, Lynch MD, Lu J, Dang VT, Deng Y, Jury J et al. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med*. 2017; 9(379): eaaf6397. doi:10.1126/scitranslmed.aaf6397
17. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Günther S, Hansen LH, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut* . 2018; 67(12): 2107–2115. doi:10.1136/gutjnl-2018-316434
18. McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhyay I, Hansen R, Hold GL. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease-avenues for microbial management. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 47(1): 26–42. doi:10.1111/apt.14384
19. Iqbal U, Anwar H, Karim MA. Safety and efficacy of encapsulated fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 30 (7): 730-734. doi:10.1097/MEG.0000000000001147

20. Lai CY, Sung J, Cheng F, Tang W, Wong SH, Chan PKS, et al. Systematic review with meta-analysis: review of donor features, procedures and outcomes in 168 clinical studies of faecal microbiota transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 49 (4); 354–363. doi:10.1111/apt.15116
21. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46(5): 479-493. doi:10.1111/apt.14201
22. Ianaro G, Masucci L, Quaranta G, Simonelli G, Lopetuso LR, Sanguinetti M, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection-single versus multiple infusions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 48 (2): 152-159. doi:10.1111/apt.14816
23. Nasiri MJ, Goudarzi M, Hajikhani B, Ghazi M, Goudarzi H, Pouriran R. *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Anaerobe* 2018;50:32–7. doi:10.1016/j.anaerobe.2018.01.011
24. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Stoorgard M, Lemming L, Hansen MM, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology.* 2019; 156 (5): 1324-1332.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.019>
25. Rokkas T, Gisbert JP, Gasbarrini A, Hold GL, Herbert T, Malfertheiner P, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials exploring the role of fecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection. *United European Gastroenterol J.* 2019; 7 (8): 1051-1063. doi: 10.1177/2050640619854587
26. Furuya-Kanamori L, Doi SA, Paterson DL, Helms SK, Jacob L, Mackenzi SJ, et al. Upper versus lower gastrointestinal delivery for transplantation of fecal microbiota in recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection: a collaborative analysis of individual patient data from 14 studies. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51(2): 145-150. doi:10.1097/MCG.0000000000000511
27. Tang G, Yin W, Liu W. Is frozen fecal microbiota transplantation as effective as fresh fecal microbiota transplantation in patients with recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection: a meta-analysis?. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;88:322–9. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2017.05.007
28. Hui W, Li T, Liu W, Zhou C, Gao F. Transplantation of fecal microbiota for the treatment of recurrent *C. Difficile* infection: an updated randomized

controlled trial meta-analysis. PLoS ONE. 2019; 14 (1):e0210016. doi:10.1371/journal.pone.0210016

29. Camacho-Ortiz A, Gutiérrez-Delgado E, Garcia-Mazcorro J, Mendoza-Olazarán S, Martínez-Meléndez A, Palau-Davila L, et al. Randomized clinical trial to evaluate the effect of fecal microbiota transplant for initial *Clostridium difficile* infection in intestinal microbiome. PLoS ONE. 2017; 12(12). doi:10.1371/journal.pone.0189768

30. Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, MacCune VL, Baxter M, Marsden GL, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. Gut. 2018; 67 (11): 1920-1941. doi:10.1136/gutjnl-2018-316818

31. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 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. doi:10.1111/1469-0691.12418

32. McDonald CL, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Karen CC, Coffin SE, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* 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; 66:987–94. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>

33. Fang H, Fu L, Wang J. Protocol for fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Bio Med Res Int .2018;1-11. doi:10.1155/2018/8941340

34. Zhang KQ, Jiang Q, Zhang HB. Effect of fecal microbiota transplantation on gastrointestinal function and intestinal flora in patients with ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi . 2019; 27 (1): 68-72.

35. Qazi T, Amaratunga T, Barnes EL, Fischer M, Kassam Z, Allegretti JR. The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation: Systematic review and meta-analysis. Gut Microbes. 2017; 8 (6): 574-588. doi:10.1080/19490976.2017.1353848

36. Chen T, Zhou Q, Zhang D, Jiang F, Wu J, Zhou JY, et al. Effect of faecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and

metaanalysis of cohort studies. *J Crohns Colitis*. 2018; 12: 710-717. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy031

37. Sood A, Mahajan R, Singh A, Midha V, Metha V, Narang V, et al. Role of Faecal Microbiota Transplantation for Maintenance of Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Pilot Study. *J Crohns Colitis*. 2019; 13 (10): 1311-1317. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz060

38. Johnsen PH, Hilpüsch F, Valle PC, Goll R. The effect of fecal microbiota transplantation on IBS related quality of life and fatigue in moderate to severe non-constipated irritable bowel: Secondary endpoints of a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *EBioMedicine*. 2020; 51:102562. doi:10.1016/j.ebiom.2019.11.023

39. El-Salhy M, Hausken T, Hatlebakk JG. Increasing the Dose and/or Repeating Faecal Microbiota Transplantation (FMT) Increases the Response in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Nutrients* .2019; 11. doi: 10.3390/nu11061415

40. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Braten Kristoffersen, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2020; 69 (5):859-867. doi:10.1136/gutjnl-2019-319630

41. Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, Gasbarrini A, Cammarota G, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 ; 50 (3): 240-248. doi:10.1111/apt.15330

ANEXOS

Anexo I: tablas de elaboración propia sobre artículos seleccionados sob.re el TMF en ICD, en EII y SII se muestran en la siguiente página

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	OBJETIVO	RESUMEN
<p>Safety and efficacy of encapsulated fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review</p> <p>Iqbal U et al. 2018</p>	Revisión sistemática	<p>6 estudios:</p> <ul style="list-style-type: none"> n=341 pacientes 	Evaluar la seguridad y eficacia del TMF encapsulado liofilizado como tratamiento en la ICDr	<p>Durante el estudio 285 pacientes respondieron al primer tratamiento con TMF. 42 pacientes se sometieron a un segundo tratamiento con TMF con la resolución clínica de 28 de los pacientes. Se produjeron tres efectos adversos importantes, pero ninguna muerte relacionada con TMF. El uso de TMF encapsulado liofilizado es seguro y rentable para el tratamiento de rICD. Se requieren de más estudios controlados con una metodología que garantice la calidad de los estudios</p>
<p>Systematic review with meta-analysis: review of donor features, procedures and outcomes in 168 clinical studies of faecal microbiota transplantation</p> <p>Laci CY et al. 2019</p>	Revisión sistemática+ Meta-análisis	168 artículos	Evaluar las características de donantes y procedimientos y resultados clínicos del TMF	<p>Se evaluaron las características de 1513 donantes. Los donantes asiáticos eran más jóvenes que en Occidente. La tasa de eficacia del TMF en la ICD fue del 95,6%. Para la CU fue de 39,6%, para la EC :47,5%. Los efectos adversos no superaban el 1% y no había diferencias entre las rutas de entrega. Se requiere el uso del TMF de forma protocolizada y estandarizada para minimizar las distintas metodologías que se emplean actualmente.</p>
<p>Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory Clostridium Difficile infection- single versus multiple infusions.</p> <p>Ianiro G et al. 2018</p>	Ensayo clínico controlado aleatorizado	<p>n=56 pacientes</p> <ul style="list-style-type: none"> TMF-Simple:28 pacientes TMF-Múltiple: 28 pacientes 	Comparar la eficacia entre dos protocolos de actuación (TMF en infusión única y TMF con dos o más infusiones) ambos asociados a tratamiento con vancomicina para ICD severa y refractaria a antibióticos	<p>Finalmente se objetivó una mejoría en los pacientes con TMF simple del 75% y una mejoría del 100% en los pacientes tratados con TMF múltiple para el tratamiento de ICD refractaria y severa</p>
<p>Clostridioides (Clostridium) difficile infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis.</p> <p>Nasiri MJ et al. 2018</p>	Revisión sistemática+ meta-análisis	20 estudios n=5496	Determinar la frecuencia de ICD como etiología de diarrea asociada a antibióticos en pacientes hospitalizados	<p>La frecuencia de ICD en pacientes hospitalizados con diarrea asociada a antibióticos fue del 20%. Los antibióticos más utilizados fueron: clindamicina, fluoroquinolonas y cefalosporinas. Se recomienda el uso limitado de antibióticos de amplio espectro.</p>
				El éxito de la terapia de

<p>Fecal microbiota transplantation is superior to Fidaxomicin for treatment of recurrent <i>Clostridium Difficile</i> infection</p> <p>Hvas CL et al. 2019</p>	<p>Estudio clínico aleatorizado</p>	<p>Total de pacientes: n°64</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes tratados con TMF= 24 • Pacientes tratados con fidaxomicina= 24 • Pacientes tratados con vancomicina= 16 	<p>Comparar la efectividad de tratamiento del TMF con fidaxomicina y vancomicina para la ICD recurrente</p>	<p>TMF fue del 71% versus 33% de los pacientes tratados con Fidaxomicina y 19% de los tratados con Vancomicina. La aparición de anemia (con una hemoglobina por debajo de los niveles considerados normales) se asoció con un riesgo de hasta 6,3 veces más de fracaso en el TMF. Los efectos adversos reportados eran autolimitados. A las 8 semanas de tratamiento, no se apreciaron diferencias sobre los efectos adversos en los tres grupos de tratamiento</p>
<p>A network meta-analysis of randomized controlled trials exploring the role of fecal microbiota transplantation in recurrent <i>Clostridium difficile</i></p> <p>Rokkas T et al. 2019</p>	<p>Metanálisis de 6 ECAS</p>	<p>n=348</p>	<p>Evaluar la eficacia de las terapias para ICDr y clasificar la eficacia</p>	<p>Se compararon las diferentes opciones terapéuticas: TMF de donantes, Vancomicina, Fidaxomicina, Vancomicina+ TMF de donante, lavado intestinal + TMF autólogo y el uso de placebo. El TMF de donante parece tener una eficacia superior a la Vancomicina y Fidaxomicina para tratamiento de ICDr. Se requieren estudios con mayor calidad metodológica y esclarecer: rutas de entrega así como un mayor consenso en la metodología</p>
<p>Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory <i>Clostridium difficile</i> infection</p> <p>Quraishi MN et al. 2017</p>	<p>Revisión sistemática + meta-análisis</p>	<p>31 estudios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 ECAS • 30 series de casos 	<p>Evaluar la eficacia del TMF y los modos de entrega y preparación</p>	<p>El TMF fue más efectivo que la Vancomicina. La resolución global de ICDr y refractaria fue del 92%. Hubo diferencia significativa entre la ruta de entrega retrógrada y la anterógrada (95% de efectividad vs 88%9. No hubo diferencia significativa entre el uso de heces frescas versus congeladas. Se comprobó una mayor resolución clínica con el uso de varios TMF en comparación con una infusión única. La selección de donantes comparte criterios en los distintos estudios, pero no está protocolizada.</p>
<p>Upper versus lower gastrointestinal delivery for transplantation of fecal microbiota in recurrent or refractory <i>Clostridium difficile</i> infection: a collaborative analysis of individual patient data from 14 studies</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>n=305 pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 208 vía retrógrada • 97 vía anterógrada 	<p>Comparar las rutas de administración del TMF (retrógrada versus anterógrada) en el tratamiento de</p>	<p>Durante el seguimiento de los pacientes (entre 30-90 días) los resultados estimaron un fallo en el TMF mayor para el uso de la ruta anterógrada que la retrógrada. RR= 3,43 veces superior. Se requieren más ECA</p>

Furuya-Kanamori L et al. 2017			ICD recurrente y refractaria	para corroborar esta información
Is frozen fecal microbiota transplantation as effective as fresh fecal microbiota transplantation in patients with recurrent or refractory <i>Clostridium difficile</i> infection: a meta-analysis? Tang G et al. 2017	Meta-análisis	6 estudios	Determinar si el TMF congelado es igual de efectivo que el TMF fresco	No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el uso de TMF congelado y el TMF fresco. La congelación de la muestra más beneficios que el uso fresco por: disponibilidad y duración. Se requieren más estudios para garantizar la seguridad a largo plazo de esta terapia
Trasplantation of fecal microbiota for treatment of recurrent <i>C. Difficile</i> infection: an updated randomized controlled trial meta-analysis Wenjia H et al. 2019	Meta-análisis	8 ECAS: • n= 537 pacientes	Estudio del TMF fresco y tiempos de infusión para facilitar la práctica clínica	En comparación con el uso de antimicrobianos y placebo, el uso TMF fresco por capsulas o en forma congelada son más eficaces que los antimicrobianos. El uso de enema no fue tan efectivo como los mencionados. El beneficio del TMF parece mayor, cuando se realizan varias infusiones de TMF en los casos de ICDr y grave. Se requieren más estudios que optimicen el uso de TMF encapsulado y congelado, para facilitar su utilización en la práctica médica
Randomized clinical trial to evaluate the effect of fecal microbiota transplant for initial <i>Clostridium Difficile</i> infection in intestinal microbiome Camacho- Ortiz A et al. 2017	Ensayo clínico aleatorizado	n= 19 pacientes: • 10 tratamiento con TMF • 9 tratamiento con vancomicina	Evaluar el uso del TMF de donantes no relacionados como terapia inicial en la ICD	Los síntomas se resolvieron en el 88% de los pacientes tratados con Vancomicina. Inicialmente los tratados con TMF obtuvieron una resolución inicial de: 57,1%. Tras una segunda infusión la remisión fue del 71.4%. Había diferencia entre el microbioma de los pacientes tratados con Vancomicina y los tratados con el TMF a lo largo del tiempo
*The long term effects of faecal transplantation for gastrointestinal symptoms and general health in patients with recurrent <i>Clostridium Difficile</i> Infection Jalanka J et al. 2018 *Este estudio ha sido excluido en la selección, dado que no cumple criterios de	Estudio retrospectivo observacional	n=84: • n=45 TMF • n= 39 tratamiento antibiótico	Analizar el efecto del TMF a largo plazo y comparar sus efectos con el tratamiento antimicrobiano	Durante el seguimiento de los pacientes (3,8 años) no se detectaron efectos adversos como: mayor aparición de alergias, cáncer, enfermedades autoinmunes o aumento de peso en comparación con los tratados con antibióticos. Incluso se refiere una cierta mejora en los síntomas gastrointestinales tras el TMF en comparación con los antibióticos.

inclusión.				
------------	--	--	--	--

Tabla 2: artículos seleccionados TMF e ICD

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	OBJETIVO	RESUMEN
<p>Protocol for fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis</p> <p>Fang H, Fu L y Wang J. 2018</p>	Revisión sistemática + meta-análisis	n=459	Estudiar la eficacia y seguridad del TMF en EII	El 53% de los pacientes en remisión clínica. La remisión para CU se estimaba en: 21% y 30% para EC. Parece que los mayores beneficios se obtienen en episodios más graves-moderados que en leves-moderados con p=0.037. Se requieren más estudios para establecer: ruta de entrega, uso previo de antibiótico y para establecer si el TMF es más efectivo fresco o congelado.
<p>Effect of fecal microbiota transplantation on gastrointestinal function and intestinal flora in patients with ulcerative colitis.</p> <p>Zhang KQ, Jiang Q, Zhang HB. 2019</p>	ECA	<p>n=100 pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> n= 50 control con sulfasalazina n= 50 tratamiento con TMF de donante familiar 	Impacto de la función gastrointestinal tras TMF en CU	Evaluación de efectividad del TMF frente a placebo en pacientes con CU. El 96% remisión clínica versus 70% con placebo y disminución de niveles de laboratorio de PCR, TNF-alfa, IL-6 significativamente con respecto grupo de control ($P < 0.05$)
<p>The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation: Systematic review and meta-analysis</p> <p>Qazi T, Amaratunga T, Barnes EL, Fisher M, Kassam Z, Allegretti JR. 2017</p>	Revisión sistemática + meta-análisis	29 estudios: (series de casos, estudios de cohortes y ECAs) n= 514	Estudiar el empeoramiento de pacientes con EII tras el TMF para ser tratados por un brote de EII o ICD	Se realizó un seguimiento de 4 semanas a 3 años. La tasa de empeoramiento fue de: 14,9% . La tasa fue mayor en el tratamiento de iCD en EII (22,7%) versus 11,1% como tratamiento de EII. El uso de vía retrógrada tenía peores resultados que la vía anterógrada (16,5% vs 5,6%). Sin embargo estas cifras en ECA de alta calidad tienen un porcentaje menor: 4,6%

<p>Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease</p> <p>Imdad A ,Nicholson MR , Tanner-Smith EE et al 2018</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>4 estudios:</p> <ul style="list-style-type: none"> n=277 	<p>Estudiar la eficacia y seguridad del TMF en CU</p>	<p>Durante el seguimiento de los pacientes, tras 8 semanas remitieron clínicamente 52 de 140 pacientes asignados a TMF (37%) en comparación con el grupo control 24 de 137 pacientes (18%). Ninguno de los tratados con TMF recayó a las 12 semanas post-tratamiento, frente al 20% tratados con placebo. Los efectos adversos graves fueron mayores en los pacientes que recibieron TMF (7% versus 5% grupo control). El 30% obtuvo remisión endoscópica tras TMF a las 8 semanas frente al 10% en el grupo control. Se requieren más estudios a largo plazo para establecer los eventos adversos graves más frecuentes-</p>
<p>Effect of faecal microbiota transplantation for treatment of Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and metaanalysis of cohort studies</p> <p>Chen Tet al. 2018</p>	<p>Revisión sistemática + meta-análisis</p>	<p>9 estudios de cohortes:</p> <ul style="list-style-type: none"> n= 346 	<p>Evaluar el FMT en pacientes con ICD en la EI</p>	<p>El resultado post-tratamiento con TMF para ICD en EI fue de una resolución clínica del: 81% . La tasa de recurrencias fue del 19%. 4 de los 9 estudios incluyeron entre sus efectos adversos la aparición de un nuevo brote de EI. Se requieren más ensayos clínicos controlados para verificar la remisión endoscópica, seguridad y eficacia.</p>
<p>Role of faecal microbiota transplantation for maintenance of remission in patients with Ulcerative Colitis: A pilot Study</p> <p>Sood A et al. 2019</p>	<p>Estudio piloto aleatorizado, doble ciego</p>	<p>n= 61 pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> n=31 TMF n=30 placebo 	<p>Estudiar el papel de TMF en la remisión de la CU</p>	<p>El estudio duró 48 semanas, con sesiones programadas. Los pacientes fueron aleatorizados por un programa informático 1:1 con doble ciego para cada grupo. En ambos grupos se mantuvo la Mesalazina como tratamiento base. La remisión clínica tras TMF fue de 27 de 31 pacientes y en el grupo placebo de 25/30. Tras 48</p>

				semanas el 57,1% de los tratados con FMT obtuvo remisión en la inflamación de la mucosa endoscópica. En el grupo de placebo tras este mismo periodo de tiempo la remisión endoscópica fue del 26,7%. No hubo efectos graves reportados en el grupo intervención. Parece que ella preparación para la entrega y el uso repetido de la vía retrógrada puede no ser aceptado por los pacientes.
--	--	--	--	--

Tabla 3: artículos seleccionados del TMF en EII

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	OBJETIVO	RESUMEN
<p>The effect of fecal microbiota transplantation on IBS related quality of life and fatigue in moderate to severe non-constipated irritable bowel: secondary endpoints of a double-blind, randomized, placebo controlled trial</p> <p>Johnsen PH, Hilpüsch F, Valle PC, Goll R. 2019</p>	<p>Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo</p>	<p>n=83:</p> <ul style="list-style-type: none"> n= 60 con TFM n= 30 placebo 	<p>Evaluar el efecto del FMT y el impacto en la calidad de vida y fatiga en pacientes con SII</p>	<p>Se encontró mejoría significativa en la calidad de vida y una disminución de la fatiga a los seis meses en pacientes que habían sido tratados con TMF. Parece que la coexistencia de otros trastornos funcionales coexistentes junto a SII pueden influir en el éxito del TMF</p>
<p>Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from randomised, double-blind placebo controlled study</p> <p>Halkjaer SI et al. 2018</p>	<p>Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo</p>	<p>n=52 asignados al azar:</p> <ul style="list-style-type: none"> n= 26 tratamiento TMF n=26 tratamiento placebo 	<p>Evaluar el TMF y su relación con la mejoría de la microbiota en SII</p>	<p>Se realizó un seguimiento de los pacientes durante el primer, tercer y sexto mes. La utilización de cápsulas de TMF aumentó la biodiversidad de la microbiota de receptores, incluso a los 6 meses. Sin embargo no mejoró el pronóstico clínico de los receptores. Se requiere demás estudios para establecer: mejor ruta de entrega, tiempo de tratamiento y tipo de donante.</p>

<p>Increasing the Dose and/or Repeating Faecal Microbiota Transplantation (FMT) Increases the Response in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS).</p> <p>El-Salhy M, Hausken T, Hatlebakk JG 2019</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>n=10: estos pacientes fueron rescatados de un ECA previo con 30 gramos de TMF.</p>	<p>Evaluar la dosis y la repetición de infusiones múltiples con TMF en SII</p>	<p>Los pacientes realizaron varios cuestionarios sobre: síntomas, calidad de vida y fatiga. Se realizó un seguimiento de : dos semanas, un mes y tres meses. El 70% de os pacientes tratados con TMF múltiple mejoraron clínicamente y también disminuyó el índice de Disbiosis.</p>
<p>Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study</p> <p>EL-Salhy M et al. 2019</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo</p>	<p>n=165:</p> <ul style="list-style-type: none"> n= 55 placebo n=55; 30 gramos de heces congeladas n= 55 60 gramos de heces congeladas 	<p>Evaluar si el TMF mejora la calidad de vida en pacientes con SII, mejora su disbiosis y perfil microbiano intestinal</p>	<p>Hubo diferencias estadísticamente significativas entre pacientes tratados con 30 gramos y pacientes tratados con 60 gramos de TMF. Se utilizó un único "superdonante" para el estudio. La respuesta al TMF no fue distinta según el subtipo de SII. Los síntomas abdominales mejoraron según el cuestionario IBS-QoL en los dos grupos tratados con TMF en comparación con placebo. Los análisis de las muestras fecales pre y post-tratamiento mostraron una mayor diversidad para los pacientes tratados con TMF (tanto con 30 como con 60 gramos) en comparación con el grupo placebo.</p>
<p>Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota Transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome</p> <p>Ianiro G et al. 2019</p>	<p>Revisión sistemática+ meta-análisis</p>	<p>5 ECAs:</p> <ul style="list-style-type: none"> n=267 pacientes 	<p>Evaluar los estudios publicados sobre TMF en SII</p>	<p>De 158 pacientes tratados con TMF; 79 no respondieron a tratamiento frente a 56 de los 109 asignados a placebo. Las cápsulas de placebo a la efectividad de cápsulas con heces de donantes, en dos de los ECAs. La entrega de TMF por colonoscopia fue superior a las heces autólogas en dos de los ECAs. El NNT fue de 4. La ruta de entrega puede influenciar en el éxito de TMF; existe un efecto beneficioso de heces de donante en la ruta anterógrada y</p>

				retrógrada. Sin embargo la comparación del uso de cápsulas de TMF y placebo no respalda un mayor beneficio. Los efectos adversos fueron reportados por 3 de los 5 estudios. No hubo beneficio global del uso del TMF sobre el placebo en los datos agrupados
--	--	--	--	--

Tabla 4: artículos seleccionados del TMF en SII

ANEXO II: Recomendaciones de la Conferencia Europea de consenso sobre el trasplante de microbiota fecal para la práctica clínica de cribado de donante de heces .

Cribado de Enfermedades infecciosas:

- Antecedentes o exposición conocida al VIH, VHB o VHC, sífilis, virus linfotrópico T humano I y II, malaria, tripanosomiasis, tuberculosis
- Infección sistémica conocida no controlada al momento de la donación
- Uso de drogas ilegales
- Comportamiento sexual de riesgo (contactos sexuales anónimos; personas con VIH, hepatitis viral, sífilis; antecedentes de enfermedades de transmisión sexual)
- Recepción previa de trasplante de tejido / órgano
- Recepción previa (<12 meses) de productos sanguíneos
- Accidente reciente (<6 meses) de pinchazo de aguja
- Tatuaje corporal reciente (<6 meses), piercings, acupuntura
- Tratamiento médico en condiciones higiénicas deficientes
- Riesgo de transmisión de enfermedades causadas por priones.
- Parasitosis o infección reciente por rotavirus, *Giardia lamblia* y otros microbios que afectan al tracto gastrointestinal
- Viajes recientes (<6 meses) en países tropicales, países con alto riesgo de enfermedades transmisibles o diarrea del viajero
- Historial reciente (<6 meses) de vacunación con un virus vivo atenuado, si existe un posible riesgo de transmisión
- Trabajadores de la salud (para excluir el riesgo de transmisión de organismos resistentes a múltiples fármacos)
- Individuo que trabaja con animales (con la finalidad de excluir el riesgo de transmisión de infecciones zoonóticas)

GI, trastornos metabólicos y neurológicos:

- Antecedentes de SII, EII, estreñimiento crónico funcional, enfermedad celíaca, otros trastornos gastrointestinales crónicos
- Antecedentes de trastornos autoinmunes sistémicos crónicos con afectación gastrointestinal
- Antecedentes o alto riesgo de cáncer o poliposis gastrointestinal
- Aparición reciente de diarrea, hematoquecia
- Antecedentes de trastornos neurológicos / neurodegenerativos
- Historia de condiciones psiquiátricas
- Sobrepeso y obesidad (índice de masa corporal > 25)

Fármacos que pueden afectar la composición de la microbiota intestinal:

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

El mismo día de la donación, los donantes deben someterse a otra entrevista médica para reconocer si existe algún problema potencialmente dañino para el receptor:

- Signos y síntomas gastrointestinales recientemente aparecidos, por ejemplo, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, ictericia
- Enfermedad recientemente aparecida o signos generales como fiebre, dolor de garganta, ganglios linfáticos inflamados
- Uso de antibióticos u otras drogas que pueden afectar la microbiota intestinal, nuevas parejas sexuales o viajar al extranjero desde el último examen.
- Ingestión reciente de una sustancia que puede resultar perjudicial para los receptores
- Viajes en áreas tropicales: contacto con sangre humana (picadura, herida, exposición, piercings, tatuajes), comportamiento sexual de alto riesgo
- Diarrea (más de tres deposiciones sueltas o líquidas por día) entre los miembros del séquito (incluidos los niños) dentro de las 4 semanas posteriores a la donación