



DOCUMENTO DE CONSENSO ONT-AEMPS SOBRE LA DONACIÓN, OBTENCIÓN, PROCESAMIENTO Y TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR CLOSTRIDIROIDES DIFFICILE

Adoptado por la Comisión de Trasplantes del
Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.
21 de Mayo de 2025

INDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	3
1. INTRODUCCIÓN	4
2. MARCO REGULATORIO	4
2.1. Reglamento sobre Sustancias de origen Humano y TMF	4
2.2. Autoridades Competentes y Actividades de Supervisión	5
2.3. Microbiota Fecal destinada a la fabricación de productos regulados por otra legislación de la Unión Europea	6
2.4. TMF para el tratamiento de la Infección por Clostridioides difficile y potenciales indicaciones futuras	7
3. UTILIZACIÓN DEL TMF EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR CLOSTRIDIROIDES DIFFICILE	7
3.1. ICD recurrente	9
3.2. ICD grave y refractaria al tratamiento	9
3.3. Datos disponibles sobre la seguridad del TMF	9
4. EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE DONANTES DE HECES PARA TMF	10
4.1 Aspectos generales	10
4.2. Criterios de Selección del Donante	11
4.3. Evaluación del Donante	12
5. OBTENCIÓN DE MF	13
6. PROCESAMIENTO DE MF	13
6.1. Volumen según la vía de administración del preparado de MF	14
6.2 Protocolo para el procesamiento de muestras de heces para obtener cápsulas de MF liofilizada	14
7. ETIQUETADO Y EMPAQUETADO	15
8. ALMACENAMIENTO	16
9. CONTROLES DE CALIDAD Y LIBERACIÓN	16
10. DISTRIBUCIÓN- ASIGNACIÓN	17
11. APLICACIÓN EN EL SER HUMANO	17
11.1. Tracto gastrointestinal superior	18
11.1.1. TMF a través de gastroscopio o sonda nasogástrica, nasoyeyunal o gastrostomía	18
11.1.2 Administración mediante cápsulas de contenido congelado o liofilizado	18
11.1.3 TMF mediante cápsulas vs TMF con métodos tradicionales	19
11.1.4 Cápsulas con contenido liofilizado vs con contenido congelado	19
11.2. Tracto Gastrointestinal Inferior	20
11.2.1. TMF mediante colonoscopia	20

11.2.2. TMF mediante enema	20
12. TRAZABILIDAD	20
13. OBLIGACIONES DE BIOVIGILANCIA	21
14. REGISTRO, AUTORIZACIÓN E INSPECCIÓN DE CENTROS	22
14.1 Requisitos para la autorización de preparación de muestras para TMF en ES- H	23
14.2. Requisitos para la autorización de centros para TMF	23
16. ANEXO 1 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN Y PRUEBAS ANALÍTICAS A REALIZAR	24
17. GRUPO DE EXPERTOS (por orden alfabético)	28
18. REFERENCIAS	30

Este documento ha sido elaborado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) para facilitar la incorporación del trasplante de microbiota fecal a la práctica clínica en España, atendiendo al desarrollo de esta terapia y la entrada en vigor del *Reglamento (UE) 2024/1938 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de junio de 2024, sobre las normas de calidad y seguridad de las sustancias de origen humano destinadas a su administración en el ser humano y por el que se derogan las Directivas 2002/98/CE y 2004/23/CE*. El documento pretende servir de referencia a los profesionales sanitarios implicados en esta actividad, los establecimientos responsables de la preparación de microbiota fecal para uso clínico y las autoridades sanitarias competentes en el ámbito de las sustancias de origen humano y **estará sujeto a actualizaciones** de acuerdo a los avances científico-técnicos y normativos que se produzcan posteriormente a su publicación. Este documento ha sido adoptado por la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en su reunión ordinaria celebrada el 21 de mayo de 2025.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACG: *American College of Gastroenterology*

ACS: Autoridades Competentes de SoHO

EA: Evento Adverso

EDQM: *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*

ESCMID: *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease*

ES-H: Establecimiento autorizado para las actividades establecidas en la normativa vigente. Aplicado a heces. Según las siglas de la denominación del Reglamento SoHO.

MF: Microbiota Fecal

RA: Reacción Adversa

R-ICD: Infección recurrente por *Clostridioides difficile*

SoHO: Sustancias de Origen Humano

TMF: Trasplante de Microbiota Fecal

1. INTRODUCCIÓN

El trasplante de microbiota fecal (TMF)¹ consiste en la administración de materia fecal procedente de un donante sano a un receptor, con el objetivo de restaurar o modificar su microbiota fecal (MF). El TMF se realiza mediante la administración del producto procesado procedente de las heces de uno o varios donantes en el tracto gastrointestinal de un receptor (por colonoscopia, enemas, sonda yeyunal o cápsulas).

La recolonización del tracto gastrointestinal con las bacterias transferidas ha demostrado eficacia para el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridioides* (principalmente *Clostridioides difficile* toxigénico) del tracto gastrointestinal resistente a tratamiento antibiótico, la mejora de los síntomas de la enfermedad asociada y la prevención de nuevos episodios, mediante la modificación de la microbiota intestinal humana, existiendo evidencia de su eficacia basada en estudios observacionales, experimentales aleatorizados y meta-análisis.

Este documento se centra en el proceso que se extiende desde la obtención de MF hasta su utilización clínica específicamente para el **tratamiento de la infección recurrente o refractaria por *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) (R-ICD) en adultos**. El documento no aborda su uso en otras poblaciones de pacientes, enfermedades o trastornos diferentes.

2. MARCO REGULATORIO

2.1. Reglamento sobre Sustancias de origen Humano y TMF

Desde la entrada en vigor del *Reglamento (UE) 2024/1938 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de junio de 2024, sobre las normas de calidad y seguridad de las sustancias de origen humano destinadas a su administración en el ser humano y por el que se derogan las Directivas 2002/98/CE y 2004/23/CE*², en adelante, *Reglamento SoHO*, que será de obligada implementación en 2027, la MF tiene la consideración regulatoria de Sustancia de Origen Humano (SoHO). Por este motivo, es preciso aplicar a las actividades relacionadas con la misma, aspectos fundamentales relativos a la protección de donante y receptor (incluyendo el requisito de un consentimiento informado específico para ambos) contemplados en el *Reglamento SoHO*, así como cumplir con sus directrices en aspectos relativos a registro, autorización e inspección de los centros que participan en estas actividades, codificación, trazabilidad, biovigilancia y autorización de preparados de MF diferentes al abordado en este documento (modificaciones en su preparación o en su indicación clínica).

Hasta la fecha de implementación del *Reglamento SoHO* y la entrada en vigor de la normativa que complemente el mencionado Reglamento, es preciso articular las garantías necesarias de esta SoHO mediante la normativa existente en España al efecto, esto es, el *Real Decreto-Ley 9/2014 de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos*³.

A diferencia de las Directivas que deroga, el *Reglamento SoHO* no contiene directrices técnicas, pero toma como referencia determinadas guías internacionales, en particular, la *Guía EDQM (Consejo de Europa) sobre la Calidad y la Seguridad de los Tejidos y Células para uso Clínico*, en adelante, *Guía EDQM*¹ y las directrices del *European Center for Disease Control* (ECDC). No obstante, el Reglamento

SoHO permite a los Estados miembros la adopción de otras Guías, siempre que éstas se consideren equivalentes a las guías internacionales antes mencionadas. La *Guía EDQM* en su 5ª Edición aborda aspectos relativos al TMF; además de los requisitos técnicos para garantizar la calidad y la seguridad de las heces donadas, recoge los datos y usos del TMF basados en la evidencia científica disponible. Tanto el *Reglamento SoHO* como la *Guía EDQM* establecen como principio ético fundamental el carácter voluntario y no remunerado de la donación de SoHO y, por ende, de la donación de heces.

2.2. Autoridades Competentes y Actividades de Supervisión

La verificación del cumplimiento del Reglamento SoHO a través de actividades de supervisión en materia de SoHO reviste una importancia fundamental para garantizar que los objetivos previstos en el Reglamento se alcancen efectivamente en toda la Unión Europea, respetando al mismo tiempo los requisitos internos de organización sanitaria establecidos **en la legislación nacional** de cada estado miembro.

Dichas actividades de supervisión tienen por objeto verificar la correcta aplicación del Reglamento, es decir que las entidades SoHO cumplen con las disposiciones del Reglamento SoHO y que los preparados de SoHO cumplen con los requisitos para su autorización por parte de las Autoridades Competentes de SoHO (ACS).

En el cumplimiento de las actividades de supervisión, las ACS nacionales, como la Organización Nacional de Trasplantes y las ACS autonómicas que se designen, deben actuar independiente e imparcialmente. Es importante que sus funciones de supervisión estén separadas y sean independientes de las actividades de SoHO y de cualquier entidad SoHO o influencia externa, que estén adecuadamente equipadas y dotadas de RRHH, ofrezcan garantías de profesionalidad y transparencia y que siempre prioricen la transparencia sobre la confidencialidad en sus actuaciones para mitigar infracciones que afecten a la protección del donante o el receptor o descendientes de reproducción humana asistida.

No obstante, deben protegerse los derechos profesionales y legales garantizando la confidencialidad de la información proporcionada en el transcurso de las inspecciones y de otras actividades de supervisión.

Cuando se detecte un riesgo grave para la salud humana que lleve a las autoridades competentes en materia de SoHO a adoptar medidas coercitivas, estas deben dar prioridad a la transparencia sobre la confidencialidad. Debe considerarse que circunstancias como la detección de una entidad que ofrezca servicios al público sin el registro exigido y sin cumplir las normas de protección de los receptores de SoHO, como las pruebas de enfermedades infecciosas, plantean un riesgo grave para la salud humana, y dicha información debe ponerse a disposición del público.

Por último, las ACS deben mantener canales de comunicación y cooperación con las AC de otros marcos regulatorios que puedan verse implicados en los desarrollos innovadores de productos basados en SoHO.

2.3. Microbiota Fecal destinada a la fabricación de productos regulados por otra legislación de la Unión Europea

El *Reglamento SoHO* define una **SoHO** como “cualquier sustancia obtenida del cuerpo humano, tanto **si contiene células como si no**, e independientemente de que dichas **células estén vivas o no**, incluidos los **preparados de SoHO** resultantes del procesamiento de dicha sustancia”.

A su vez, el **preparado de SoHO** se define como “un tipo de SoHO que ha sido sometido a **procesamiento** y, en su caso a otra u otras **actividades** en materia de SoHO que tienen un impacto directo en su **calidad, seguridad y eficacia**, tiene una **indicación clínica específica** y está destinado a su **aplicación en el ser humano** en un receptor de SoHO o está destinado a su **distribución**”.

Es necesario tener en cuenta que el *Reglamento SoHO* define **procesamiento** como “toda operación incluida en la **manipulación** de SoHO, incluidos, **sin carácter exhaustivo**, el lavado, el moldeo, la separación, la descontaminación, la esterilización, la preservación y el envasado, excepto la manipulación preparatoria de SoHO para su aplicación inmediata en el ser humano durante una intervención quirúrgica, sin retirar la SoHO del campo quirúrgico antes de su aplicación”.

Por otra parte, en el *Reglamento SoHO* quedan definidas como actividades en materia de SoHO aquellas que tienen un impacto en la calidad, la seguridad y la efectividad de las SoHO:

- ✓ Registro de donantes SoHO
- ✓ Revisión del historial y el examen médico de los donantes SoHO
- ✓ Realización de pruebas complementarias a los donantes de SoHO
- ✓ Obtención
- ✓ Procesamiento
- ✓ Control de calidad
- ✓ Almacenamiento
- ✓ Liberación
- ✓ Distribución
- ✓ Importación
- ✓ Exportación
- ✓ Aplicación en el ser humano
- ✓ Registro de los resultados clínicos

Teniendo en cuenta la **consideración de la MF como SoHO**, las actividades anteriormente mencionadas deben seguir las medidas dispuestas en el *Reglamento SoHO*, que establece **altos niveles de calidad y seguridad, así como la necesidad de demostración de efectividad**, para todas las SoHO destinadas a su aplicación en el ser humano.

Si bien todo lo recogido en el presente documento en relación a **la MF y sus preparados para su aplicación clínica** en humanos tiene **consideración de SoHO**, en el futuro pueden darse situaciones en las que el desarrollo de nuevos preparados a partir de MF pueda conllevar dudas acerca de su consideración como medicamento, siendo necesaria una evaluación exhaustiva previa de cada caso particular por parte del Comité de evaluación de la Innovación de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) (<https://www.ont.es/wp-content/uploads/2024/04/FUNCIONES-COMITE-EVALUACION-DE-INNOVACION-CON-CyTH-WEB.pdf>) y la oficina de Innovación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de->

[uso-humano/oficina-de-apoyo-a-la-innovacion-y-conocimiento-sobre-medicamentos/](#)). **Cualquier duda relativa a la clasificación regulatoria de un producto desarrollado a partir de MF ha de dirigirse a estos organismos, quienes coordinarán la evaluación del producto y su estatus regulatorio (innovacion.ont@sanidad.gob.es)**

En el caso de que, en el futuro, la MF fuera utilizada para fabricar productos regulados por otra legislación de la Unión Europea (UE) y destinados a su aplicación en humanos, también se deberá tener en cuenta lo dispuesto en el *Reglamento SoHO* en lo relativo a determinadas actividades, en particular:

- ✓ En el caso de que la MF sea obtenida con el propósito de fabricar los productos mencionados, siempre se aplicarán las disposiciones del *Reglamento SoHO* relativas al registro de donantes, la revisión del historial y examen médico de los donantes, la realización de pruebas a los donantes SoHO y la obtención y la liberación. También se aplicará el *Reglamento SoHO* a las actividades de almacenamiento, distribución, importación y exportación de la MF si se realizan antes de su distribución a un fabricante regulado por otras legislaciones de la UE.
- ✓ Cuando la MF se utilice para fabricar productos regulados por otra legislación de la UE pero el producto resultante se destine exclusivamente a un uso terapéutico en la persona de la que se obtuvo la MF, el *Reglamento SoHO* se aplicará a las actividades relativas a la realización de pruebas a la persona de las que se obtiene la MF para uso autólogo y a la obtención.

2.4. TMF para el tratamiento de la Infección por *Clostridioides difficile* y potenciales indicaciones futuras

Si bien el TMF está consolidado para el tratamiento de la Infección por *Clostridioides difficile* (ICD), existen otras potenciales indicaciones futuras, algunas de ellas en investigación. En todo lo relativo a los usos consolidados, se seguirán las directrices de la *Guía EDQM* y se tendrán en cuenta las recomendaciones de las sociedades científicas (*The European Faecal Microbiota Transplantation Network of Academics*, <https://eurfmt.com/>).

Existen cuestiones relativas a los riesgos inherentes a los preparados multidonante o “pooling” de MF. La *Guía EDQM* no recomienda el “pooling” de tejidos y células en general, si bien reconoce que puede ser necesario cuando es el único método para **garantizar su efectividad clínica, proporcionando perfiles específicos de MF**. De hecho, el “pooling” es una práctica habitual en el ámbito de la leche materna donada y la transfusión de plaquetas. En estos casos, se debe realizar una adecuada evaluación del riesgo y seguir las directrices recogidas en la *Guía EDQM* para garantizar la trazabilidad, independientemente del número de donaciones utilizadas en el preparado final de MF.

3. UTILIZACIÓN DEL TMF EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR CLOSTRIDIODES DIFFICILE

C. difficile inicialmente fue denominado como *Bacillus difficile* por la dificultad en el aislamiento en medios de cultivo. Posteriormente, fue renombrado como *Clostridioides difficile*, y en 2016 por su distancia filogenética con el género *Clostridium*, se reclasificó como *Clostridioides difficile*. Algunas variantes de *C. difficile* producen toxinas A y B con capacidad patógena en humanos.

C. difficile tiene la capacidad de formar esporas que resisten a un gran número de desinfectantes y perduran en el ambiente durante mucho tiempo; como consecuencia, es un microorganismo altamente transmisible asociado a infecciones relacionadas con la Asistencia Sanitaria. Se manifiesta habitualmente en forma de diarrea leve hasta una colitis pseudomembranosa grave que puede llegar a ser mortal⁴.

Un episodio de ICD se define por la presencia de hallazgos clínicos compatibles (incluyendo diarrea, íleo o megacolon) y evidencia microbiológica de toxinas de *C. difficile* libres detectadas por inmunoensayo enzimático sin evidencia razonable de otras causas de diarrea, **O** un cuadro clínico compatible con ICD y un test de amplificación de ácidos nucleicos positivo, preferiblemente con un valor de umbral de ciclo bajo (Ct), o un cultivo de *C. difficile* toxigénico positivo, **O** colitis pseudomembranosa diagnosticada mediante endoscopia, tras una colectomía o en una autopsia, en combinación con un test positivo para *C. difficile* toxigénico⁵.

La alta sensibilidad de las pruebas moleculares para la detección de las toxinas de *C. difficile* ha traído, como contrapartida, el riesgo de sobre-tratamiento de pacientes meramente colonizados⁶. Además, una importante proporción de pacientes tratados adecuadamente de una ICD presentan semanas después pruebas persistentemente positivas para *C. difficile* toxigénico. Por todo ello, resulta imprescindible una adecuada valoración clínica de los pacientes y una exclusión razonable de que los síntomas no se deben a otras causas.

La mortalidad directamente atribuible a la ICD se estima entre el 4% y 7% e incrementa progresivamente con la edad⁷. Aunque la mayor parte de los pacientes responden bien al tratamiento, algunos de ellos desarrollan un **cuadro clínico grave, complicado o fulminante**, definido por la presencia de al menos uno de los siguientes signos, atribuidos a la ICD: hipotensión, shock séptico, elevación de lactato sérico, íleo, megacolon tóxico, perforación intestinal o cualquier evolución fulminante⁵.

Por otra parte, alrededor del 20% de los afectados presentan **recurrencias** de la enfermedad⁸ y en algunos de ellos se producen múltiples episodios de difícil control. Para el diagnóstico de la recurrencia se exigen los mismos criterios que para el diagnóstico del primer episodio⁵. La recurrencia de la ICD se asocia a elevadas tasas de reingreso hospitalario, incremento de los costes y mayor mortalidad⁹. La mayor parte de las recurrencias ocurren en las 8 semanas posteriores al diagnóstico y por ello suele emplearse ese periodo para unificar la definición de recurrencia, para cuyo diagnóstico es imprescindible no solo la confirmación microbiológica de *C. difficile* toxigénico en las heces, sino también la reaparición de los síntomas tras una resolución previa con el tratamiento.

Finalmente, existe una situación denominada **ICD refractaria**, definida como la ICD que no responde a la antibioterapia, es decir, que no muestra respuesta tras 3-5 días de tratamiento antibiótico⁵. Probablemente esta situación englobe diferentes condiciones como persistencia de la diarrea por disbiosis, presencia de otras causas no diagnosticadas de diarrea, recurrencias muy precoces o simple variabilidad en la respuesta al tratamiento antibiótico de la ICD.

Con estas consideraciones, cabe revisar los datos y usos del TMF en las diferentes situaciones anteriormente expuestas^{5,8,10}.

3.1. ICD recurrente

La ICD recurrente es la situación clínica para la que se dispone de mayor grado de evidencia de la eficacia terapéutica del TMF. No obstante, algunos autores han criticado los estudios disponibles sugiriendo que presentan limitaciones relevantes que impedirían aseverar la eficacia y la seguridad del procedimiento¹¹. Las versiones más recientes de las guías clínicas de la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)* para el tratamiento de la ICD⁵, sitúan a la fidaxomicina como el tratamiento de elección en primeros episodios de ICD y primeras recurrencias (segundos episodios) cuando se encuentre disponible y recomiendan la utilización del TMF (o de bezlotoxumab junto con el tratamiento antibiótico convencional) para el tratamiento de segundas recurrencias y sucesivas. Las guías clínicas del *American College of Gastroenterology (ACG)*^{8,12} también recomiendan la utilización del TMF en segundas recurrencias y sucesivas, siempre y cuando el paciente haya sido tratado con antibioterapia convencional en los episodios previos.

La utilización del TMF en este escenario requiere de un abordaje multidisciplinar para realizar una adecuada valoración del balance beneficio/riesgo para cada paciente. Además, las preferencias del paciente y el ámbito asistencial (incluyendo la disponibilidad de preparados para TMF) deben tenerse en cuenta.

3.2. ICD grave y refractaria al tratamiento

A pesar de que la evidencia disponible actualmente en esta situación clínica sea menor que la disponible en ICD recurrente, las últimas guías clínicas publicadas por la ESCMID⁵ y el ACG⁸ recomiendan valorar el TMF en pacientes con ICD grave (o fulminante) que no responden a la terapia con antibióticos, especialmente cuando los pacientes no se consideran aptos para cirugía.

En estos pacientes, se recomienda realizar una valoración del balance beneficio/riesgo caso por caso, teniendo en cuenta la factibilidad del abordaje quirúrgico, la disponibilidad del TMF y la experiencia del equipo médico en este tipo de trasplante.

3.3. Datos disponibles sobre la seguridad del TMF

En lo referente a la seguridad del TMF, diversos estudios clínicos^{13,14}, así como un meta-análisis de este tipo de estudios publicado en 2016¹⁵, muestran que las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia son la aparición de distensión/dolor abdominal, diarrea, flatulencias y cansancio. En una serie de casos se comunicó que la reacción adversa registrada con mayor frecuencia fue el empeoramiento de la artritis, hecho que los autores relacionaron con una mayor prevalencia de patología articular en los pacientes del estudio, que presentaban edad avanzada¹⁶.

Se desconocen las posibles reacciones adversas que pueden aparecer a largo plazo relacionadas con la administración de materia fecal, tanto por la eventual transmisión de patógenos no conocidos, como por los cambios funcionales o metabólicos que la interacción de la nueva microbiota pueda inducir en el receptor¹⁰ o el impacto en la transmisión de bacterias procarcinógenas. Por ello, sería necesario disponer de resultados a largo plazo para determinar el perfil de seguridad del TMF en estos pacientes¹⁷.

Cabe destacar que dos revisiones recientes realizadas sobre las reacciones adversas del TMF mostraron que la mayoría están relacionadas con el procedimiento de administración^{18,19}. En este sentido, aunque son necesarios más datos, particularmente procedentes de ensayos clínicos

aleatorizados, es posible especular que el TMF realizado mediante la administración de cápsulas por vía oral podría tener menos efectos secundarios que el TMF por otras vías de administración tradicionales, ya que incluyen procedimientos más invasivos y por tanto conllevan un mayor riesgo, inherente al propio procedimiento de administración. En los estudios publicados de TMF mediante cápsulas, las reacciones adversas identificadas fueron en su mayoría leves, siendo las más frecuentes náuseas, molestias abdominales, hinchazón y evacuaciones irregulares^{20,21,22}. Sin embargo, en 2019 se comunicaron dos casos de transmisión de *E. coli* productor de betalactamasas de espectro extendido a pacientes inmunodeprimidos que habían recibido TMF, uno de los cuales falleció²³. Posteriormente, en 2020, se alertó de la presencia de *E. coli* enteropatógeno y *E. coli* productor de toxina Shiga en el producto empleado para el TMF de 6 pacientes, 4 de los cuales requirieron hospitalización^{24,25}. Además, se notificó la muerte de dos pacientes que habían recibido un TMF del mismo donante, aunque no se pudo confirmar que esta infección contribuyera a su fallecimiento. La identificación de estos casos relacionados con la transmisión de microorganismos patógenos ha motivado la modificación de los protocolos de cribado de los donantes.

En una revisión reciente²⁶, que incluye un meta-análisis de 20 ensayos clínicos aleatorizados y 109 ensayos clínicos no aleatorizados, se observó que el 19% de los pacientes había experimentado alguna reacción adversa, siendo las más frecuentes diarrea (10%), malestar abdominal (7%), náuseas, vómitos o flatulencias (3,3%).

Con respecto a las reacciones adversas graves bacteriemia y muerte, se observaron en un 0,09% de pacientes.

4. EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE DONANTES DE HECES PARA TMF

4.1 Aspectos generales

De acuerdo con la legislación vigente, la donación de cualquier SoHO ha de ser un **acto voluntario y no remunerado**, lo que contribuye a la seguridad y protección de la salud humana y a respetar la dignidad de la persona. No obstante lo anterior, el procedimiento relacionado con la donación de heces no será en ningún caso gravoso para el donante vivo.

Por otra parte, si una institución pretende desarrollar cualquier actividad de promoción y publicidad en apoyo de la donación de MF, ésta se realizará siempre de forma general, sin buscar un beneficio para personas concretas, y señalándose su carácter voluntario, altruista y desinteresado además de solicitar la autorización previa de las Administraciones sanitarias competentes. La existencia y/o persistencia de publicidad y promoción falsa, engañosa o tendenciosa será incompatible con la autorización de actividades de obtención, preservación, procesamiento, distribución o aplicación de MF en España por parte del centro, institución, unidad o ES-H que haya emitido dicha publicidad o tenga relaciones contractuales con la institución que haya emitido la publicidad.

Es necesario obtener el **consentimiento informado** previamente a la donación de MF. Para ello, los potenciales donantes de heces para TMF deben recibir información por escrito y en lenguaje comprensible sobre el proceso de donación, el destino final de las heces donadas, las consecuencias y los riesgos de la donación, la naturaleza de los estudios que forman parte de su evaluación como donante y la posibilidad de revocar este consentimiento, así como sus límites. En el documento de consentimiento informado debe constar, como mínimo, información sobre el proceso de selección,

los resultados de las pruebas realizadas que pueden ser relevantes para la salud del donante, la posibilidad de realizar múltiples donaciones, la incorporación de datos en el correspondiente registro y la posibilidad de que se tenga que contactar con el donante de forma no programada de producirse algún evento o reacción adversa.

El **proceso de reclutamiento** de donantes influye en su selección y seguridad. Las tasas de selección varían entre el 3 y el 30% dependiendo de si las campañas se dirigen a la población general o a determinados grupos de donantes. Existen distintos tipos de donantes según su relación con el receptor: parientes consanguíneos, individuos con contacto íntimo con el paciente (pareja y otros convivientes) o voluntarios sanos sin relación con el receptor. La evidencia disponible en el momento de elaboración del presente documento no avala la superioridad de los donantes emparentados en comparación con los no emparentados cuando el TMF se utiliza para el tratamiento de la ICD¹. De hecho, se prefiere el donante anónimo para mantener la separación entre donante y receptor y garantizar el carácter altruista de la donación.

La **selección** del donante tiene como objetivo proteger al receptor, evitando la aparición de reacciones adversas asociadas con la transferencia de microorganismos patógenos de la materia fecal y garantizando la efectividad y la seguridad del TMF.

Dado que la edad avanzada se asocia a cambios en la MF, es preferible seleccionar como potenciales **donantes a adultos de 18 - 50 años o hasta los 60 años en el caso de que se haya realizado un cribado de cáncer colorrectal con resultado negativo**. Aunque es posible que existan donantes más idóneos que otros cuya MF se asocie a mejores resultados para las diferentes indicaciones, a día de hoy no se dispone de criterios que permitan definir al donante óptimo. En lo referente al tratamiento de la ICD, un reciente estudio realizado en 6.053 pacientes tratados con TMF procedente de 249 donantes ha mostrado que el “efecto donante” en esta indicación no es clínicamente relevante²⁷.

El estudio y la selección de los potenciales donantes ha de realizarse por parte de un **equipo multidisciplinar** que incluya especialistas en distintas áreas (gastroenterólogos, médicos internistas o médicos especializados en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas), desde una consulta que centralice el TMF. Una vez descartado el cumplimiento de criterios de exclusión y firmado el consentimiento informado del donante, se procederá a realizar una anamnesis general, una exploración clínica y un cuestionario específicamente diseñado. Si tras la evaluación clínica inicial no se identifican contraindicaciones, se obtendrán muestras de sangre y heces para los análisis de laboratorio.

4.2. Criterios de Selección del Donante

En el documento de Recomendaciones para la selección del donante para TMF²⁸ avalado por la *Societat Catalana de Digestologia*, la *Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica* y el grupo GEMBIOTA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), se establecen las recomendaciones relativas a los criterios de selección del donante y las pruebas analíticas a realizar (**Anexo 1**). Este documento se considera alineado con lo establecido en los Capítulos VI y VII del *Reglamento SoHO* por su equivalencia con la *Guía EDQM* y por tanto **se asume como estándar de referencia en España**. De acuerdo con el mencionado documento, el estudio pre-donación o primer cribado debe realizarse como máximo 2 semanas antes de la donación y, para garantizar la seguridad de los receptores, se realizará un segundo cribado a las 8 semanas. Durante este periodo de tiempo, las donaciones permanecerán en cuarentena, congeladas entre -60°C y -80°C

para ser posteriormente liberadas para su utilización. Con esta práctica se confirma que el donante no ha experimentado ningún cambio relevante en su estado de salud durante el periodo de donación.

Existen pequeñas diferencias en los procesos de selección recogidos en los distintos protocolos de estudios publicados en la literatura¹⁰, pero en todos ellos se subraya la importancia de la entrevista con el donante para la realización de una anamnesis detallada y la utilización de cuestionarios para evaluar el estado de salud del donante y sus hábitos de vida, que ayudan a identificar factores de riesgo.

4.3. Evaluación del Donante

La selección del donante incluye dos fases: una primera fase en la que se realiza una exhaustiva historia clínica valorando posibles riesgos y una segunda fase de realización de análisis específicos de sangre y heces.

La **historia clínica y la valoración de riesgos** se lleva a cabo en base a una entrevista y un cuestionario que posteriormente ha de ser evaluado por un profesional sanitario cualificado. El cuestionario incluye preguntas destinadas a descartar factores de riesgo de enfermedades infecciosas, identificar sujetos con enfermedades agudas o crónicas y detectar consumo de sustancias que puedan alterar la MF.

Las **determinaciones a realizar en sangre y heces del donante** se recogen en el **Anexo 1**. Estas determinaciones se deben actualizar de forma regular de acuerdo con el conocimiento sobre factores de riesgo para la transmisión de enfermedades y siempre atendiendo a las recomendaciones del ECDC (<https://www.ecdc.europa.eu/en>).

En el caso de la MF, **no se aplica** la lista de microorganismos que, de identificarse en células o tejidos, obligan a su exclusión (excepto en casos específicos de trasplante de progenitores hematopoyéticos después de una cuidadosa valoración riesgo-beneficio o si pueden ser eliminados a través un proceso validado de esterilización). En particular, la presencia de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Clostridium* spp, Enterobacteriaceae (e.g. *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp.), levaduras y hongos filamentosos (mohos), no conlleva la exclusión de las heces.

La *Guía EDQM* establece que, en el caso de receptores con inmunosupresión grave, son necesarias medidas de seguridad adicionales que incluyen la determinación de Citomegalovirus (CMV) y Virus de Epstein Barr (VEB) tanto en el donante, como en el receptor. Sin embargo, el documento de recomendaciones de la *Societat Catalana de Digestologia*, asumido como estándar de referencia en España, establece la indicación de realizar a todos los donantes dichas medidas adicionales independientemente del estado del receptor.

Adicionalmente, se debe utilizar un segundo cuestionario específico antes de cada donación para valorar cualquier afección surgida o evidenciada y de la que se tenga constancia entre la selección del donante y el momento de la donación (**Anexo 1**).

El cribado completo del donante (analítica general de sangre y heces) debería realizarse cada 2 meses. De este modo, el periodo de donación debe tener una duración máxima definida que no exceda los 2 meses y ha de comenzar y terminar con un cribado completo del donante. La realización de un nuevo cribado completo tras el periodo de donación antes de cualquier uso de los preparados permite prescindir del cribado sanguíneo en cada donación.

5. OBTENCIÓN DE MF

Es imprescindible la obtención del **consentimiento informado específico** previo al inicio del proceso de donación.

La defecación puede tener lugar en el domicilio del donante, pero es preferible que se realice en las instalaciones del establecimiento de heces (ES-H) autorizado. La muestra debe recogerse en un recipiente preparado para este fin, de un solo uso y cierre hermético. Para la aceptación de la muestra, debe realizarse una inspección visual y, siguiendo la escala de Bristol²⁹, aceptar únicamente muestras de Bristol 3-4, no procedentes de donantes con diarrea ni estreñimiento.

Con el objetivo de mantener la viabilidad de la población microbiana anaerobia, aunque no es estrictamente necesario, es recomendable utilizar un contenedor que preserve la anaerobiosis o incorporar al recipiente un sistema de anaerobiosis para mantener estas condiciones hasta su procesamiento.

El traslado de la muestra hasta el ES-H donde se va a llevar a cabo el procesamiento debe realizarse en una bolsa térmica que la mantenga refrigerada y en el tiempo establecido por la *Guía EDQM* para ser procesada (inferior a 6 horas). En aquellos casos en que el procesamiento no se haga en este periodo de tiempo, la muestra ha de ser conservada refrigerada a 4 °C en contenedores especiales en condiciones de anaerobiosis (Gut Alive^R) hasta su entrega en un plazo máximo de 24 horas. Previo al procesamiento o a la congelación de la muestra, de cada una de ellas se recogerán alícuotas de control para congelar y valorar la necesidad de analizar en cualquier momento la carga bacteriana de esa muestra en concreto, mediante cultivo.

La cantidad de heces necesaria para realizar un TMF es de 50 g. Si la muestra recogida es mayor, se puede separar en dosis de 50 g y procesarlas en paralelo.

6. PROCESAMIENTO DE MF

Como norma general, el procesamiento seguirá las directrices técnicas recogidas en la *Guía EDQM*¹. Los métodos de procesamiento empleados deben garantizar la calidad y seguridad de la MF y su efectividad clínica. Con el fin de asegurar el cumplimiento de estos objetivos, los métodos de procesamiento deben ser validados antes de su implementación y periódicamente de acuerdo a una evaluación del riesgo que determinará su periodicidad.

A su vez, las instalaciones de los ES-H deben cumplir con los requisitos definidos en la *Guía EDQM* para minimizar el riesgo de contaminación durante el procesamiento. En particular, a través de la utilización de la *Herramienta de evaluación del riesgo de contaminación* del EDQM (MiRCA) (<https://www.edqm.eu/en/-/mirca-an-edqm-tool-to-enhance-safe-use-of-substances-of-human-origin>), capaz de identificar riesgos de contaminación asociados a los métodos de obtención o procesamiento de SoHO, alertando del nivel de gravedad y asesorando sobre las medidas a adoptar para minimizar estos riesgos.

El TMF tradicionalmente se realizaba con heces en fresco y un procesamiento mínimo. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado que la calidad del preparado final no se ve afectada por la congelación y, actualmente, este es el método recomendado por la *Guía EDQM*¹.

La **preparación con heces congeladas** puede realizarse de dos maneras:

- ✓ **Procesado inmediato y posterior congelación:** La muestra se diluye en 250 ml de suero fisiológico (0,9%) estéril o en su defecto agua estéril, hasta conseguir una mezcla homogénea. Durante el procesamiento de la muestra deben utilizarse guantes protectores y mascarilla facial. La preparación se puede realizar en condiciones aeróbicas, no habiéndose demostrado una mayor eficacia en el tratamiento de la ICD refractaria con la preparación anaeróbica. Después de la homogeneización, el volumen debe ser filtrado (o centrifugado) hasta conseguir una muestra líquida que no contenga trazas que puedan obturar la sonda a través de la que se realizará la administración. Después del filtrado se añade un 10% de glicerol estéril al 99%. Posteriormente, el producto se recoge en un recipiente estéril y se congela a -80 °C debidamente etiquetado hasta su uso y de manera que permita una correcta trazabilidad. Una vez se necesite la muestra para su administración, el volumen debe descongelarse durante 14 – 18 horas a 4 °C y posteriormente 1 hora a temperatura ambiente. Una vez descongelado, podrá utilizarse para realizar un TMF por cualquiera de las dos vías de administración que se describen a continuación. Una muestra de heces deberá tener un único ciclo de congelado/descongelado.
- ✓ **Congelación directa:** Consiste en congelar la muestra directamente entre -60°C y -80 °C sin realizar ninguna manipulación. Una vez se necesite la muestra, se descongela de manera progresiva, pasando de -80 °C a -20 °C en 24 horas y luego a 4 °C en otras 24 horas, para finalmente iniciar el proceso descrito con anterioridad a temperatura ambiente y realizar el TMF de forma inmediata.

No se conoce la estabilidad de la MF congelada a -80 °C, por lo que el tiempo máximo de preservación de las muestras no está bien establecido. La mayoría de los autores coincide en un período de almacenamiento recomendado máximo de 24 meses a esta temperatura. Pasado este tiempo, las muestras han de ser eliminadas por las vías habituales. Es necesario realizar estudios que analicen la estabilidad de las muestras a diferentes intervalos de tiempo con el objetivo de determinar el tiempo máximo de almacenamiento.

6.1. Volumen según la vía de administración del preparado de MF

El volumen final de la muestra depende de la vía de administración³⁰:

- ✓ **Tracto gastrointestinal superior:** El volumen final a administrar con 50 g de heces no debe ser superior a los 200 ml, con un ritmo de infusión muy lento (10–25 ml/minuto) para evitar el riesgo de náuseas, regurgitación y/o aspiración.
- ✓ **Tracto gastrointestinal inferior:** El volumen final a administrar con 50 g de heces puede ser de entre 250 y 500 ml, a depositar en el ciego o en el tramo más proximal alcanzado con el colonoscopia (en caso de no poder llegar al ciego).

6.2 Protocolo para el procesamiento de muestras de heces para obtener cápsulas de MF liofilizada

Como norma general, las condiciones ambientales para el procesamiento deben cumplir los requisitos definidos en la *Guía EDQM*¹.

El procedimiento de liofilización y encapsulamiento consta de cuatro partes:

1. La muestra ya pesada se procesa en una cabina de flujo laminar clase II y con material estéril y se diluye con suero fisiológico a un volumen 1:10. Es recomendable dejar la muestra hidratando durante al menos 20 minutos para facilitar la etapa de mezclado posterior. Para ello, se utilizará preferiblemente un homogeneizador automático como el Stomacher 400 circulator (Seward Ltd., Sussex, Reino Unido) durante 1 minuto a 230 rpm.
2. Tras la homogenización, los tubos se centrifugan a 200 g durante 10 minutos a 4 °C y el sobrenadante obtenido se somete a una segunda centrifugación a 600 g durante 15 minutos a 4 °C. Se recomienda filtrar el sobrenadante previamente a la segunda centrifugación para eliminar restos de materia orgánica. Tras la segunda centrifugación, se decanta y desecha el sobrenadante, reteniendo el pellet que contendrá la MF. Antes de iniciar el proceso de congelación se deben incorporar agentes lio/crioprotectores tales como manitol o trehalosa en proporciones del 5 al 10 %. Este pellet será congelado a -80 °C durante al menos 1 hora en recipientes adecuados para el proceso de liofilización.
3. Se procede al liofilizado del pellet que puede ser realizado en diferentes liofilizadores comerciales que deben alcanzar al menos una temperatura de liofilización de -50 °C. El proceso de la liofilización se realiza en vacío durante aproximadamente 18 horas (O/N), o hasta que se observe que el producto está completamente liofilizado.
4. Se procede a una descompresión lenta del liofilizador para evitar la dispersión del polvo. Posteriormente el producto puede encapsularse de forma directa en cápsulas gastrorresistentes. Se recomienda realizar el proceso de encapsulación en campana, pero tratando de evitar los flujos de aire. Las cápsulas se deben mantener a temperatura ambiente o refrigerada a 4 °C, pero siempre en ausencia de humedad. Se recomienda incorporar agentes desecantes al recipiente de almacenaje, estudiando el periodo de caducidad.

Las cápsulas deben ser inspeccionadas cuidadosamente antes de su administración y deben tener una superficie intacta debiendo ser descartadas en caso de tener grietas.

7. ETIQUETADO Y EMPAQUETADO

Las condiciones de etiquetado y empaquetado deben cumplir con lo especificado en la normativa vigente para tejidos y células humanas^{2,3}. Los recipientes primario y secundario deben estar correctamente identificados¹:

- ✓ Recipiente primario:
 - Código de donación/identificación de la donación
 - Tipo de preparado
 - Fecha de caducidad
- ✓ Recipiente secundario:
 - Tipo de preparación
 - Código o número único de identificación
 - Número de lote si aplica
 - Identificación del ES-H
 - Fecha de caducidad
 - Destino final del preparado, en particular si es para un receptor específico
 - Código único EU (SEC) en caso de distribución para administración humana en una entidad SoHO distinta del ES-H

Si no hubiera espacio suficiente en la etiqueta del recipiente, la información puede estar incluida en documentos que acompañen a la muestra, asegurando en todo momento que no se separen.

La etiqueta o la documentación acompañante debe recoger la siguiente información:

- ✓ Descripción y volumen final del preparado de MF
- ✓ Fecha de distribución del preparado de MF
- ✓ Pruebas realizadas en el donante y su resultado si es relevante
- ✓ Recomendaciones de almacenamiento y conservación
- ✓ Instrucciones para abrir los recipientes y para la manipulación del preparado de MF
- ✓ Caducidad una vez abierto el recipiente

8. ALMACENAMIENTO

Los preparados de MF congelados deben almacenarse en recipientes sellados y correctamente etiquetados para garantizar su trazabilidad. Los congeladores deben mantener la temperatura entre -60°C y -80°C, disponer de monitorización continua, sistema de alarmas y compartimentos específicos para preparados de MF en cuarentena, preparados de MF liberados y alícuotas de los preparados de MF.

Los preparados recientes deben almacenarse en cuarentena en compartimentos específicos del congelador y serán desplazados a los compartimentos de preparados liberados cuando hayan pasado los controles de calidad que permitan su liberación. Los criterios de calidad serán definidos en procedimientos operativos del sistema de gestión de calidad del ES-H. Se deben conservar muestras de todos los preparados de MF por si fuera necesario realizar pruebas adicionales de un preparado de MF. Únicamente los preparados liberados pueden ser utilizados para TMF. La conservación de los preparados congelados entre -60°C y -80°C garantiza su utilidad clínica hasta 24 meses después de la congelación.

9. CONTROLES DE CALIDAD Y LIBERACIÓN

El control de calidad tiene por objeto verificar que los materiales y los procesos, así como el preparado final, cumplen las especificaciones predeterminadas antes de su liberación. En los procedimientos hay que definir las distintas especificaciones que, para el TMF, deben incluir desde la donación hasta la finalización del procesamiento, incluyendo toda la documentación que debe acompañar a cada paso (evaluación del donante, donación, procesamiento y liberación), la verificación de la apariencia intacta del preparado de MF, el empaquetado, el peso de la donación y del preparado final de MF, así como las condiciones de almacenamiento.

Las especificaciones atribuibles al preparado final de MF estarán sujetas a lo dispuesto en el *Real Decreto-Ley 9/2014*³ hasta la fecha de implementación del *Reglamento SoHO*², a partir de la cual habrá que cumplir con el contenido de éste. En particular, las referentes a exclusiones relacionadas con la presencia de patógenos, diversidad del preparado final y cantidad y viabilidad de las bacterias presentes en el preparado de MF final. Para garantizar un elevado nivel de calidad y seguridad del preparado final de MF, estas especificaciones deben cumplirse como parte del control de calidad del producto de MF para su liberación por la persona responsable del ES-H.

10. DISTRIBUCIÓN-ASIGNACIÓN

La distribución de un preparado de MF a un centro de TMF desde un ES-H se realizará en base a un acuerdo entre ambas entidades donde quedarán recogidas las responsabilidades de cada entidad, según lo establecido en la normativa vigente^{3, 2}. El preparado de MF será solicitado al ES-H por un facultativo o personal sanitario autorizado por éste. Sólo se distribuirán preparados de MF autorizados por un facultativo de acuerdo a los usos consolidados que se recogen en este documento y a entidades autorizadas para la realización del TMF por la autoridad sanitaria competente de la Comunidad Autónoma correspondiente.

La distribución del preparado de MF se debe realizar utilizando un sistema de transporte validado, en recipientes que contengan hielo seco, salvo si los preparados se van a utilizar inmediatamente, en cuyo caso se pueden transportar entre 4-8°C de temperatura.

Para la distribución de los preparados de MF, el ES-H debe disponer de procedimientos operativos que incluyan como mínimo¹:

- ✓ Las condiciones de transporte (ej. temperatura, límite de tiempo) para garantizar que se mantienen las propiedades del preparado de MF
- ✓ Especificaciones de los recipientes de transporte. Todos los recipientes deben estar validados
- ✓ Acuerdo con la empresa/servicio de transporte donde se describan las responsabilidades de la misma
- ✓ Procedimiento y medidas a adoptar por el personal cualificado del ES-H en caso de necesidad de retirada
- ✓ Procedimiento de manipulación de preparados devueltos y criterios de inclusión en el inventario

11. APLICACIÓN EN EL SER HUMANO

El TMF sólo podrá realizarse en entidades específicamente autorizadas por parte de la autoridad competente de la Comunidad Autónoma que corresponda.

La administración clínica del preparado de MF y el seguimiento del paciente es responsabilidad del médico que realiza el TMF.

El TMF se puede realizar a través de la vía gastrointestinal inferior, mediante enema de retención o colonoscopia, o por el tracto gastrointestinal superior, mediante gastroscopio o sonda (nasogástrica, nasoduodenal o nasoyeyunal), o mediante cápsulas orales, que pueden contener el material congelado o liofilizado.

El TMF es un tratamiento efectivo para la infección por *C. difficile* recurrente (R-ICD), independientemente de la vía de administración³¹. El método de administración preferido puede variar según la situación clínica del paciente. En el contexto del tratamiento de la R-ICD, la práctica más habitual consiste en la administración de antibióticos específicos frente a *C. difficile* unos días antes de administrar el preparado de MF^{10,13,32}.

Cualquiera que sea la vía de administración empleada, se recomienda la interrupción o finalización de cualquier tratamiento antibiótico (al menos 24-48 horas antes) así como, siempre que sea factible, la

retirada de cualquier medicación que pueda interferir con la integridad y composición de la MF¹⁰. Es recomendable realizar una nueva evaluación médica junto con una prueba analítica antes de realizar el TMF³³.

Los procedimientos de TMF que requieran colocación de sonda enteral o realización de endoscopia han de ser realizados en ayunas de 6-8 horas. Debe evitarse en la medida de lo posible la administración de nuevos antibióticos tras el procedimiento. Es recomendable consultar con médicos especializados en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas o en microbiología clínica para obtener asesoramiento siempre que los receptores de TMF tengan una indicación de antibióticos a largo plazo o una indicación de antibióticos dentro de las 8 semanas tras el TMF.

Antes de la administración de una solución que hubiera sido congelada, es necesario descongelarla. Una muestra de heces deberá tener un único ciclo de congelado/descongelado.

A continuación, se detallan las particularidades del procedimiento para las distintas vías de administración.

11.1. Tracto gastrointestinal superior

11.1.1. TMF a través de gastroscopio o sonda nasogástrica, nasoyeyunal o gastrostomía

El TMF se puede realizar a través del canal de trabajo de un **gastroscopio o a través de una sonda nasogástrica, nasoyeyunal o de una gastrostomía**. Se recomienda que los pacientes se sitúen en una posición vertical de 45° durante 4 horas después de la infusión para evitar la aspiración del material instilado.

Esta vía debe usarse con precaución en aquellos pacientes en riesgo de regurgitación y/o aquellos con trastornos de la deglución. Esta vía no es recomendable en caso de íleo.

En la literatura se han empleado frecuentemente procinéticos e inhibidores de la bomba de protones pre-intervención^{33,34,35}. Este procedimiento debe emplearse con cautela por su posible efecto en la modificación de la microbiota intestinal¹⁰. Sin embargo, los estudios que muestran este efecto de los inhibidores de la bomba de protones se realizaron en sujetos con un uso continuado de los mismos, no de manera puntual^{36, 37}. Sí parece razonable restringir su uso tras el TMF, siempre que sea posible, para preservar la composición de la MF infundida.

Es recomendable comprobar mediante radiografía que la sonda está correctamente insertada y, tras el procedimiento, se recomienda retirarla transcurridos 30 minutos del fin de la infusión.

En general, los volúmenes totales de la suspensión bacteriana aplicados por esta vía son más bajos, en comparación con la administración en el tracto gastrointestinal inferior. Según el sitio de infusión, se han utilizado diferentes cantidades; para el estómago, una mediana de 25 g (rango, 5 a 30 g) de heces en una suspensión con una mediana de 68 ml (rango, 10 a 150 ml); para el duodeno/yeyuno, una mediana de 63 g (rango, 10 a 150 g) de heces en una suspensión con una mediana de 252 ml (rango, 60 a 500 ml)¹³.

11.1.2 Administración mediante cápsulas de contenido congelado o liofilizado

Recientemente, a esta vía se ha incorporado la administración de MF mediante **cápsulas, tanto de contenido congelado como liofilizado**. Los estudios publicados hasta la fecha apuntan a que el TMF a

través de cápsulas tiene una eficacia similar (87 - 100 %) ^{19,20,33,38,39,40} una mejor tolerancia y se relaciona con menos reacciones adversas que a través de otras vías ^{19,20,38, 40}.

En la literatura médica podemos encontrar al menos 8 estudios, dos de ellos ensayos clínicos aleatorizados que documentan el TMF mediante cápsulas, bien en forma congelada ^{20,41,42, 43} o en forma liofilizada ^{19,37,38,42}.

Las cápsulas deben ser inspeccionadas cuidadosamente antes de la administración y deben tener una superficie intacta y descartarse en caso de tener grietas.

11.1.3 TMF mediante cápsulas vs TMF con métodos tradicionales

Se han realizado dos ensayos aleatorizados con cápsulas que demuestran que no hay diferencias significativas entre esta y otras formas de administración tradicionales, a través de enema o por vía colonoscópica. Por un lado, se comparó el TMF mediante cápsulas congeladas con el TMF aplicado por colonoscopia y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos con respecto a la eficacia, con una tasa de resolución del 96,2 % de la infección por *C. difficile* tanto en el grupo de cápsulas (51/53) como en el grupo de colonoscopia (50/52) ²⁰. El grupo de administración de TMF mediante cápsula obtuvo mejores resultados en términos de tolerancia del proceso de TMF, en comparación con el grupo de colonoscopia ²⁰. Por otro lado, se comparó en otro ensayo el TMF mediante cápsulas liofilizadas y el TMF a través de enema, en el que no se encontraron diferencias significativas en cuanto a tasa de eficacia, ya que tuvieron una resolución en 26 de 31 (84%) sujetos que recibieron cápsulas liofilizadas y en 30 de 34 (88%) que recibieron el TMF por enema ($p = 0,76$) ¹⁹.

Por lo tanto, los datos actuales muestran que la administración mediante cápsulas ya sea congeladas o liofilizadas, no presenta diferencias en términos de eficacia con los procedimientos de TMF tradicionales. Se necesitan futuros estudios evaluando la eficacia de las cápsulas en la práctica clínica habitual, así como protocolos específicos de administración.

11.1.4 Cápsulas con contenido liofilizado vs con contenido congelado

Aún existe incertidumbre sobre el número de cápsulas administradas para el TMF (entre 2 y 40), ya que es muy dispar. En los estudios disponibles, el número de pacientes que recibieron un número bajo de cápsulas es muy limitado, pero no parece tener un impacto en cuanto a la tasa de eficacia ^{19,29,40-44,44}. La limitada evidencia disponible muestra que los datos de viabilidad bacteriana de las formas liofilizadas parecen ser equiparables a los de las formas congeladas ¹⁹.

En el caso del TMF mediante cápsulas congeladas, las dosis más empleadas han sido de 20 a 40 cápsulas. Sin embargo, los estudios más recientes con cápsulas de contenido liofilizado logran reducir las dosis a 2-4 cápsulas de administración única ^{40,41}. Precisamente una de las ventajas de las formas encapsuladas liofilizadas frente a las formas encapsuladas congeladas es el volumen de producto que se puede acondicionar en formas liofilizadas lo que llevaría, en teoría, a reducir el número necesario de cápsulas a ingerir para una misma dosis y por tanto, a mejorar la tolerancia y cumplimiento del proceso ^{19,40,41}. Por otro lado, el polvo liofilizado tiene un olor o sabor menos objetivable que el producto congelado ^{19,40}. Por último, cabe destacar que el almacenamiento de cápsulas liofilizadas es más sencillo que el de las cápsulas congeladas ya que no requiere de un ultra congelador para su conservación ^{40,41}.

11.2. Tracto Gastrointestinal Inferior

11.2.1. TMF mediante colonoscopia

El TMF mediante colonoscopia es uno de los métodos con mejores tasas de resolución, generalmente por encima del 90%, con un rango que oscila entre el 71%-100 %^{18,45}.

Para esta vía de administración, se recomienda realizar antes una preparación de lavado laxante intestinal similar a la empleada de forma convencional para cualquier colonoscopia. Con frecuencia se ha empleado la preparación con 4 litros de polietilenglicol aunque en la actualidad existen preparados de bajo volumen que mejoran de forma significativa la tolerancia de los pacientes^{33,35}.

En ocasiones los pacientes con ICD candidatos a TMF son pacientes de edad avanzada y/o frágil, y la colonoscopia supone un riesgo añadido a tener en cuenta. Las contraindicaciones de este procedimiento son las mismas que para una colonoscopia convencional.

Se recomienda realizarla bajo el régimen de sedación habitual siguiendo la práctica clínica del centro hospitalario. La muestra se instilaba clásicamente mediante jeringas precargadas a través del canal del colonoscopio o, en la actualidad con la utilización de una bomba de agua que hace el procedimiento más rápido /y sencillo. La muestra debe depositarse preferiblemente en el colon derecho, llegando al íleon terminal o ciego cuando sea posible ya que parece resultar en una mayor tasa de eficacia. En casos de colitis severa, la suspensión fecal puede ser liberada en el colon izquierdo a criterio del facultativo, por razones de seguridad^{10,14,33,46,47,48}.

Es recomendable que, tras el procedimiento, el paciente permanezca en decúbito lateral derecho durante 45-60 minutos y seguir las indicaciones habituales post-colonoscopia³⁶. Podría ser útil la administración de loperamida u otro fármaco antiperistáltico para evitar la excreción al menos durante 4 horas.

11.2.2. TMF mediante enema

El TMF mediante enema^{46,49,50} también se ha mostrado eficaz. Sin embargo, la tasa de eficacia parece ser menor que otras vías (63,3 % - 86,2 %) y, para que la enfermedad alcance una tasa de resolución óptima, debe realizarse de manera repetida^{10,46,54,51}. La principal ventaja es su simplicidad de administración y el bajo coste. La cantidad de suspensión fecal por enema empleada generalmente oscila entre 150 y 500 ml.

Al igual que para la colonoscopia, podría ser útil administrar una dosis única de loperamida u otro fármaco antiperistáltico tras el procedimiento. Es recomendable permanecer en posición supina al menos 30 minutos.

12. TRAZABILIDAD

Los requisitos de trazabilidad del TMF estarán sujetos a la legislación en materia SoHO vigente en España^{2,3}.

Los ES-H deben disponer de un sistema de trazabilidad que asocie de forma inequívoca cada donante de MF con la MF procesada y con todos los documentos y muestras, preparados de MF y entidades SoHO asociadas con el TMF en cada paso.

Todas las muestras se identificarán con su fecha de obtención y con un código alfanumérico propio que deberá estar relacionado a su vez con el código del donante, de cada donación y procesamiento y de cuya información solo dispone el personal responsable. Una vez se va a realizar el TMF, el código de la muestra se debe relacionar con un código específico del receptor. De esta manera, se mantiene el anonimato del donante sin perder la trazabilidad de la muestra a lo largo del tiempo, pudiendo identificar en cada donación y procesamiento, al donante y al receptor.

Es preciso guardar muestras de todas las donaciones con intención de analizar la MF mediante secuenciación, así como por métodos de cultivo, con motivo de futuras investigaciones (ej. reacciones adversas en el receptor). Sería también aconsejable realizar estudios de implantación, es decir, identificar los microorganismos que colonizan el tracto intestinal del receptor, para lo cual se deberán tomar muestras seriadas del receptor (1 mes y 3 meses) para tener un control microbiológico del proceso.

En la historia clínica del receptor debe quedar registrado el código del preparado administrado con número de lote.

El sistema de trazabilidad debe poder:

- ✓ Identificar el donante de MF y el ES-H que libera el preparado de MF;
- ✓ Identificar el receptor de MF en el centro que realiza el TMF;
- ✓ Localizar e identificar todos los datos relevantes sobre calidad y seguridad de la MF y de todos los materiales o equipos empleados y que puedan afectar a su calidad o seguridad.

Según lo establecido en la legislación en materia SoHO vigente en España^{2,3}, los datos necesarios para una trazabilidad total deben conservarse durante un mínimo de 30 años después del uso clínico. Los datos pueden archivar en formato electrónico y en caso de cese de la actividad del ES-H, estos datos deben ser transferidos a otro ES-H, con el conocimiento previo de la Autoridad Competente SoHO correspondiente, hasta que finalice el plazo.

En caso de no utilización del producto liberado y enviado para su uso en un receptor concreto, se debe hacer constar la causa y el destino final de ese producto (devolución, en caso de contemplar esta opción, o destrucción).

La Organización Nacional de Trasplantes es, de acuerdo a la legislación vigente, responsable de la comunicación de la existencia de efectos adversos graves que pudieran afectar a otros Estados miembros a través del sistema de notificación que establezca la Comisión Europea. Asimismo, notificará a las unidades autonómicas de coordinación de trasplantes donde se ubiquen los ES-H afectados o que pudieran estar afectados por un efecto adverso grave ocurrido en otro país, toda la información relativa a dicho evento. Así mismo la ONT mantiene un sistema que da soporte al sistema de codificación accesible a través de https://portal.ont.es/dana-na/auth/url_default/welcome.cgi todos los ES-H autorizados, así como para las unidades de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas.

13. OBLIGACIONES DE BIOVIGILANCIA

La notificación de eventos adversos (EA) y reacciones adversas (RA) y su gestión se realizará en base a lo especificado en la legislación en materia de SoHO vigente en España^{2,3} y en el *Sistema Nacional de*

Biovigilancia

(https://www.ont.es/wpcontent/uploads/2023/08/Sistema_de_Biovigilancia.tejidos.pdf).

Se debe realizar un seguimiento adecuado de los receptores para detectar la aparición de complicaciones relacionadas con el TMF.

Debe existir además un plan de tratamiento y monitorización de resultados clínicos en los centros autorizados para el TMF, para los pacientes con R-ICD ajustado a la gravedad y a sus comorbilidades. Este plan incluirá la indicación de hospitalización en casos con patologías subyacentes y de acuerdo con la condición clínica y el diagnóstico. No existe consenso sobre el período de observación de los pacientes tras el TMF que depende de la vía de administración, las comorbilidades y el estado clínico del paciente.

El seguimiento del paciente se realizará con intención de identificar posibles RA. Las RA descritas en la literatura son en su mayoría leves y autolimitadas, de naturaleza gastrointestinal: dolor abdominal, dispepsia, diarrea, fiebre o estreñimiento. Algunas son de mayor duración como ganancia de peso o sobrecrecimiento bacteriano intestinal.

Se han comunicado ocasionales RA graves (RAG) como infecciones virales o bacterianas, recidiva transitoria de enfermedad inflamatoria intestinal e incluso el fallecimiento. En línea con lo establecido en la legislación en materia SoHO vigente en España^{2,3}, es imprescindible la notificación de cualquier sospecha de EA o RA conforme a lo especificado en el *Sistema Nacional de Biovigilancia*, a efectos de iniciar una investigación y gestión del caso para la adopción de las medidas preventivas, terapéuticas y correctoras que se consideren oportunas.

Todos los ES-H designarán también un responsable de biovigilancia y desarrollarán procedimientos operativos para la gestión de EA y RA.

Cualquier EAG que ocurra desde la donación hasta la liberación y distribución de los preparados de MF debe ser apropiadamente notificados a la autoridad competente (AC) de forma inmediata. Del mismo modo se deben notificar las RAG de forma inmediata a las AC. El ES-H es el responsable de garantizar que se notifica el caso de biovigilancia a las AC y que se implantan las medidas correctivas necesarias. Los procedimientos operativos deben incluir la retirada y la eliminación de los preparados de MF en caso necesario. La Organización Nacional de Trasplantes es responsable de la comunicación de la existencia de efectos adversos graves que pudieran afectar a otros Estados miembros a través del sistema de notificación establecido por la Comisión Europea. Asimismo, la ONT notificará a las unidades autonómicas de coordinación de trasplantes donde se ubiquen los ES-H afectados o que pudieran estar afectados por un efecto adverso grave ocurrido en otro país, toda la información relativa a dicho evento

14. REGISTRO, AUTORIZACIÓN E INSPECCIÓN DE CENTROS

Los aspectos relativos al registro de ES-H y centros o unidades de obtención de MF y centros de TMF, así como la autorización e inspección, se regirá por lo dispuesto en el Real Decreto-Ley 9/2014, de 4 de julio. Será responsabilidad de las unidades de coordinación de trasplante de las Comunidades Autónomas proporcionar información a la ONT sobre los ES-H y los centros o unidades de obtención de MF y centros de TMF autorizados para tales actividades en el ámbito de sus competencias.

14.1 Requisitos para la autorización de preparación de muestras para TMF en ES-H

Los ES-H que deseen obtener-procesar-liberar y distribuir muestras para TMF deberán ser autorizados de forma expresa por la autoridad competente de su correspondiente Comunidad Autónoma para la realización de dichas actividades, además de cumplir los requisitos especificados en el *Real Decreto-Ley 9/2014*³ y en el *Reglamento SoHO*⁴ cuando sea de aplicación, y su normativa de desarrollo, tanto la española como la procedente de las instituciones europeas.

Los ES-H han de disponer como mínimo de:

- ✓ Instalaciones adecuadas para la selección y cribado de los donantes de heces, información confidencial a los donantes, así como para el procesamiento y almacenamiento de los preparados de MF, minimizando el riesgo de contaminación por patógenos durante el procesamiento o de contaminación cruzada. En términos generales, se requiere un laboratorio específico para el procesamiento de MF.
- ✓ Personal cualificado y designación de una persona responsable, un responsable de liberación y un médico cuyas competencias cumplan con las disposiciones del Reglamento SoHO.
- ✓ Sistema de gestión de la calidad con procedimientos operativos para garantizar el cumplimiento de las guías de buenas prácticas para establecimientos de tejidos definidas en la *Guía EDQM*¹.
- ✓ Sistema de gestión de la documentación informatizado que garantice el mantenimiento de los registros de todo el proceso y el cumplimiento de la legislación EU y nacional de protección de datos⁵².

14.2. Requisitos para la autorización de centros para TMF

Es imprescindible disponer de centros capaces de ofertar este tratamiento de forma segura y eficaz a pacientes seleccionados. Sin embargo, puesto que el número de pacientes candidatos a recibir TMF no es muy elevado, en la actualidad no es necesario disponer de este recurso en la mayor parte de los centros sanitarios. Aunque la tecnología necesaria no es especialmente compleja, los aspectos relacionados con la seguridad y la correcta indicación de su administración hacen conveniente su centralización en centros de referencia y con experiencia acreditada que garanticen la adecuada calidad de esta prestación.

El TMF deberá ser realizado en centros o servicios sanitarios que estén debidamente autorizados de acuerdo con la normativa vigente por la correspondiente autoridad competente de las respectivas Comunidades Autónomas.

15. ANEXO 1 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN Y PRUEBAS ANALÍTICAS A REALIZAR

Tabla 1. Criterios de exclusión en la selección del donante.

Criterios de exclusión		
Datos demográficos	Edad: < 18 años o > 50 años ^a	
	IMC: < 18,5 kg/m ² o > 30 kg/m ²	
Antecedentes médicos	Relevantes: neoplasia, enfermedades transmisibles	
	Historia de: enfermedades autoinmunes, atopía, asma, diabetes <i>mellitus</i> , tratamiento con agentes inmunomoduladores, síndromes de dolor crónico, trastornos neurológicos o desarrollo neurológico, trastorno psiquiátrico o síndrome metabólico	
	Historia familiar de: cáncer colorrectal, síndrome de poliposis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, enfermedades autoinmunes	
	Cirugía mayor gastrointestinal o no gastrointestinal (últimos 4 meses: fractura grave, prótesis articular, etc.)	
Antecedentes gastrointestinales	Enfermedades gastrointestinales: enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, estreñimiento crónico, diarrea crónica, historia previa de infección por <i>C. difficile</i> y/o hemorragia digestiva	
	Fiebre o síntomas digestivos: diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, etc.	
	Toma de medicamentos que, excretados en heces, suponga un riesgo para el eceptor o provoquen cambios en la microbiota intestinal o disbiosis (IBP, etc.)	
Antecedentes infecciosos	Resultado positivo de cualquier patógeno determinado en el estudio microbiológico de la Tabla 3, Tabla 4 y Tabla 5	
	Toma de antimicrobianos (antibióticos, antivirales y antifúngicos) o probióticos en los últimos 6 meses	
	SARS-CoV-2 o contacto con positivo en las últimas 4 semanas	
Factores de riesgo	Enfermedades transmisibles	Comportamiento sexual de riesgo en los últimos 6 meses (múltiples parejas, portadoras de VIH, uso de drogas por vía parenteral, etc.)
		Tatuaje, piercing y/o acupuntura en los últimos 6 meses
		Encarcelamiento
		Viaje en los últimos 6 meses a países tropicales, países con enfermedades diarreicas endémicas o de alto riesgo de diarrea del viajero
		Accidente por pinchazo con aguja
		Trabajo con animales (zoonosis)
		Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
	Colonización por microorganismos multirresistentes	Trabajadores sanitarios
		Personas en contacto con el sistema sanitario (hospitalización, etc.)
Otros	Hábito tabáquico (> 10 cigarrillos/día)	
	Consumo de drogas	
	Haber recibido derivados sanguíneos en los últimos 6 meses	
	Haber recibido vacunas atenuadas y/o vivas en los últimos 6 meses	

IBP: inhibidor de la bomba de protones; IMC: índice de masa corporal; SARS-Cov-2: coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, por sus siglas en inglés; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

a Hasta 60, si presenta prueba de cribado de cáncer colorrectal negativa

Tabla 2. Cuestionario de selección del donante.

Cuestionario para el donante		
Datos demográficos	Sexo	
	Peso	
	Altura	
	Raza	
	País de nacimiento	
Hábitos tóxicos	¿Bebe alcohol de forma habitual? ¿Cuánto?	
	¿Fuma? ¿Cuánto?	
	¿Consume o ha consumido alguna droga por vía parenteral, inhalada, esnifada o por cualquier otra vía en los últimos 12 meses?	
Antecedentes médicos personales	¿Padece o ha padecido alguna enfermedad importante?	
	¿Está en seguimiento por algún médico especialista por algún problema de salud?	
	¿Padece o le han diagnosticado alguna de las siguientes enfermedades: diabetes <i>mellitus</i> , cáncer, obesidad, hipertensión arterial, enfermedad autoinmune, enfermedad atópica, síndrome de dolor crónico, enfermedad neurológica/neurodegenerativa o psiquiátrica?	
	¿Es alérgico a algún alimento o medicamento?	
	¿Se ha sometido alguna vez a alguna cirugía? ^a	
	¿Toma algún tratamiento de forma habitual? En caso afirmativo, especifique.	
Antecedentes infecciosos	¿Alguna vez ha padecido malaria, enfermedad de Chagas, leishmaniasis, tuberculosis o babesiosis (parásitos que afectan a la sangre)?	
	¿Ha recibido alguna transfusión de productos sanguíneos? ¿Cuándo?	
	¿Ha recibido algún injerto capilar, de tejido, órgano, piel, hueso, duramadre o médula ósea?	
Antecedentes infecciosos	¿Has recibido las vacunas del calendario vacunal? ¿Ha recibido alguna vacuna atenuada y/o viva en los últimos 6 meses?	
	¿Ha tenido alguna infección de transmisión sexual?	
	¿Ha sido diagnosticado de infección por VIH, VHC o VHB?	
Antecedentes gastrointestinales	¿Padece alguna enfermedad digestiva? (EII, cirrosis hepática, síndrome del intestino irritable, diarrea crónica, estreñimiento crónico, sangre en heces, celiaquía, hemorroides, flatulencias frecuentes, espasmos o dolores abdominales recurrentes)	
	¿Ha tomado en los últimos 6 meses alguno de estos medicamentos: antimicrobiano, IBP, inmunosupresor, supresor del ácido gástrico, laxantes o antidiarreicos?	
Antecedentes familiares	Enfermedades del aparato digestivo: pólipos, cáncer intestinal/colon, EII, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colon irritable	
	¿Alguno de los parientes padece la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob?	
	¿Hay alguna enfermedad hereditaria?	
Factores de riesgo	Colonización por microorganismos multirresistentes	¿Ha estado ingresado en un hospital en los últimos 6 meses?
	Contracción de enfermedades transmisibles	¿Presenta conductas sexuales de riesgo en los últimos 12 meses? Múltiples parejas, infección por VIH, VHB, VHC, o alguna infección de transmisión sexual, hemofilia, cambio frecuente de pareja, persona que se haya administrado drogas inyectadas o trabajadoras del sexo.

	¿Su pareja habitual presenta alguna enfermedad infecciosa?
	¿Ha estado en contacto con sangre de otra persona o se ha pinchado con algún material que pudiera estar contaminado con sangre o fluidos de otra persona?
	Entre 1980 y 1996, ¿residió en RU?
Otros	

Tabla 3. Pruebas de laboratorio en sangre para la selección del donante.

Análisis en sangre	
Analítica general	Filtrado gomerular
	Perfil hepático
	Proteína C reactiva
	TSH
	T4
	Anticuerpos antitransglutaminasa
	Perfil lipídico
Bacterias	Serología frente a <i>Treponema pallidum</i>
Virus	Serología frente a CMV (IgG), VEB (IgG) y VHS-1 y VHS-2 (IgG) ^a
	Serología frente a VHA (IgM), VHB (AgHBs, IgM e IgG anti-HBc), VHC (Ac VHC) y VHE (IgM e IgG)
	Serología frente a VIH-1, VIH-2 y HTLV-1 y HTLV-2 (Ac)
	Serología frente al SARS-Cov-2 (IgM e IgG)
Parásitos	Serología frente a <i>Strongyloides stercoralis</i> (IgG) y <i>Toxoplasma gondii</i> (IgG)

Ac VHC: anticuerpo frente al virus de la hepatitis C; **AgHBs:** antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; **anti-HBc:** anticuerpo del núcleo del virus de la hepatitis B; **CMV:** citomegalovirus; **HTLV-1:** virus linfotrópico de células T humanas tipo I (por sus siglas en inglés); **HTLV-2:** virus linfotrópico de células T humanas tipo II (por sus siglas en inglés); **VEB:** virus de Epstein-Barr; **VHA:** virus de la hepatitis A; **VHB:** virus de la hepatitis B; **VHC:** virus de la hepatitis C; **VHE:** virus de la hepatitis E; **VHS-1:** virus herpes simple tipo 1; **VHS-2:** virus herpes simple tipo 2; **VIH-1:** virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1; **VIH-2:** virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2; **IgG:** inmunoglobulina G; **IgM:** inmunoglobulina M; **SARS-Cov-2:** coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, por sus siglas en inglés; **T4:** tiroxina; **TSH:** hormona estimulante de la tiroides, por sus siglas en inglés.

^a Se recomienda descartar donantes con serología positiva para CMV, VEB, VHS-1, VHS-2 y *Toxoplasma gondii* para receptores inmunocomprometidos seronegativos

Tabla 4. Pruebas de laboratorio en heces para la selección del donante.

Análisis en heces	
Analítica general	Detección de sangre oculta en heces ^a
	Calprotectina
Bacterias ^b	Estudio para <i>Clostridioides difficile</i> toxigénico
	Detección de patógenos gastrointestinales: <i>Campylobacter</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Yersinia</i> spp., <i>Vibrio cholerae</i> , detección de patotipos de <i>Escherichia coli</i> (enterotoxigénico, enteroagregativo, enterohemorrágico, enteropatogénico, enteroinvasivo) y <i>Helicobacter pylori</i> ^c
	<i>Plesiomonas</i> y <i>Aeromonas</i>
	Detección de bacterias multirresistentes: enterobacterias productoras de BLEE, enterococo resistente a vancomicina, enterobacterias resistentes a carbapenemas y SARM ^d
Virus ^b	Norovirus, Rotavirus, Adenovirus, Enterovirus y SARS-CoV-2

Parásitos^b	<i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Blastocystis hominis</i> y <i>Dientamoeba fragilis</i>
Hongos^b	Microsporidia ^e

BLEE: beta-lactamasas de espectro extendido; **SARM:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; **SARS-CoV-2:** *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*.

a En caso de que el donante tenga una edad igual o superior a 40 años.

b La técnica de detección queda a criterio de cada laboratorio de microbiología.

c Solo en aquellos casos en los que la TMF vaya a realizarse mediante endoscopia digestiva alta.

d En caso de que el donante refiera contacto con portadores de SARM.

e Practicar en caso de que el receptor de la TMF sea un paciente inmunodeprimido.

Tabla 5. Pruebas de laboratorio de frotis nasofaríngeo para la selección del donante.

Frotis nasofaríngeo	
Bacterias ^a	SARM ^b
Virus ^a	SARS-CoV-2

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; **SARS-CoV-2:** *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*.

a La técnica de detección queda a criterio de cada laboratorio de microbiología.

b En caso de que el donante refiera contacto con portadores de SARM.

Tabla 6. Aspectos para reevaluar del donante el día de la donación.

Cuestionario para reevaluar al donante el día de la donación	Sí	No
Síntomas intestinales de reciente aparición: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, ictericia		
Diarrea (más de 3 deposiciones blandas o líquidas) en convivientes, incluyendo niños, en el mes anterior		
Signos o síntomas de enfermedad de reciente aparición (ej. fiebre, odinofagia, adenopatías)		
Uso de antibióticos u otros fármacos con potencial de alterar la microbiota		
Nuevas parejas sexuales		
Viajes al extranjero		
Viajes a áreas tropicales		
Contacto con sangre o prácticas sexuales de alto riesgo		

16. GRUPO DE EXPERTOS (por orden alfabético)

- **M^a Antonia Álvarez Márquez.** Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía.
- **Marina Alvarez Miranda.** Unidad de Proyectos y Apoyo Técnico, Organización Nacional de Trasplantes.
- **Clàudia Aràjol González.** Servicio del Aparato Digestivo. Hospital Univ. de Bellvitge, Barcelona.
- **Cristina Avendaño Solá.** Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Univ. Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid.
- **Antonio Blázquez Pérez.** Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- **Emilio Bouza Santiago.** Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital Univ. Gregorio Marañón, Madrid.
- **Encarnación Bouzas Caamaño.** Coordinadora Autonómica de Trasplantes de Galicia.
- **Javier Calvo Benito.** Banc de Teixits de les Illes Balears, Palma de Mallorca.
- **Climent Casals Pascual.** Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínic, Barcelona.
- **Javier Castillo García.** Servicio de Microbiología, Hospital Univ. Lozano Blesa, Zaragoza.
- **Celia Cerrato Rivera.** División de preclínica. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- **Javier Cobo Reinoso.** Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Univ. Ramón y Cajal, Madrid.
- **Xavi Cortés Rizo.** Servicio de Digestivo, Hospital de Sagunto, Valencia.
- **Pablo de Felipe Fernández.** División de Productos Biológicos y Biotecnología. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- **Cristina de la Torre Toyos.** Coordinación Autonómica de Trasplantes de la Comunidad Autónoma de Madrid.
- **Rosa del Campo Moreno.** Investigación clínica, Hospital Univ. Ramón y Cajal, Madrid.
- **M^a Ángeles Domínguez Luzón.** Jefe de Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Univ. de Bellvitge, Barcelona.
- **Pilar Egidio Lizán.** Departamento de Microbiología, Hospital Univ. Miguel Servet, Zaragoza.
- **Andrea García Caballero.** División de Farmacología y Evaluación Clínica. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- **M^a del Mar García Saiz.** Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Univ. Marqués de Valdecilla, Santander.
- **Santiago García López.** Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Univ. Miguel Servet, Zaragoza.
- **José Carlos Garrido Gracia.** IMIBIC. Hospital Univ. Reina Sofía, Córdoba.
- **Begoña González Suárez.** Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic, Barcelona.
- **Jordi Guardiola Capon.** Servicio del Aparato Digestivo. Hospital Univ. de Bellvitge, Barcelona.
- **Dolores Hernández-Maraver.** Departamento Médico. Responsable de sustancias de origen humano. Organización Nacional de Trasplantes.
- **Manuel Ibarra Lorente.** Departamento de Inspección y control. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- **Antonio López Navas.** Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- **M^a José Martínez Lorenzo.** Banco de Tejidos Aragón, Zaragoza.
- **Matilde Moreno García.** Departamento de Inspección y control. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- **Patricia Muñoz García.** Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital Univ. Gregorio Marañón, Madrid.
- **Yoana Nuevo Ordóñez.** Oficina de Apoyo a la Innovación y Conocimiento sobre Medicamentos. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

- **David Ordóñez del Valle.** División de Productos Biológicos y Biotecnología. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- **Lydia Padró Pitarch.** Coordinación Autonómica de Trasplantes de Cataluña.
- **Jose Ramón Paño Pardo.** Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínico Univ. Lozano Blesa, Zaragoza.
- **Elena Reigadas Ramírez.** Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital Univ. Gregorio Marañón, Madrid.
- **Esther Rincón Gila.** División de Productos Biológicos y Biotecnología. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- **Lourdes Rodríguez Rojas.** División de Farmacología y Evaluación Clínica. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- **Jacinto Sánchez Ibáñez.** Responsable Unidad de Criobiología-Establecimiento de Tejidos. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (Hospital Teresa Herrera), A Coruña.
- **Rebeca Sánchez Pérez.** Unidad de Proyectos y Apoyo Técnico, Organización Nacional de Trasplantes.
- **Arantxa Sancho López.** Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Univ. Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid.
- **Sergio Serrano Villar.** Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Univ. Ramón y Cajal, Madrid. CIBER de Enfermedades Infecciosas.
- **Alex Soriano Viladomiu.** Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clinic, Barcelona.
- **María Luisa Suárez Gea.** División de Farmacología y Evaluación Clínica. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- **Marcos Timón Jiménez.** División de Productos Biológicos y Biotecnología. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- **Jaume Tort Bardolet.** Coordinador Autonómico de Trasplantes de Cataluña.
- **María Luisa Valer López-Fando.** División de Farmacología y Evaluación Clínica. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- **Anna Vilarrodona Serrat.** Barcelona Tissue Bank- Donor Center Banc de Sang i Teixits, Barcelona.
- **Elena Vuelta Bantecyl.** Establecimiento de Tejidos. Fundación Clínica San Francisco, León.

17. REFERENCIAS

- ¹Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. (5th Ed) (2022). European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). Disponible en <https://www.edqm.eu/en/news/new-guide-quality-and-safety-tissues-and-cells-human-application>. Acceso: Mayo 2025.
- ² Reglamento (UE) 2024/1938 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de junio de 2024, sobre las normas de calidad y seguridad de las sustancias de origen humano destinadas a su aplicación en el ser humano y por el que se derogan las Directivas 2002/98/CE y 2004/23/CE. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A32024R1938&qid=1737640882642>. Acceso: Mayo 2025.
- ³ Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rdl/2014/07/04/9>. Acceso: Mayo 2025.
- ⁴ Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridioides difficile* [Internet]. RedLabRa-I-007-01. Protocolo_diagnostico_clostridioides_difficile.pdf. Madrid: Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Disponible en: <https://www.isciii.es>. Acceso: Mayo 2025.
- ⁵ van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al; Guideline Committee of the European Study Group on *Clostridioides difficile*. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Microbiol Infect 2021;27 Suppl 2:S1-S21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038.
- ⁶ Polage CR, Gyorke CE, Kennedy MA, Leslie JL, Chin DL, Wang S, et al. Overdiagnosis of *Clostridium difficile* Infection in the Molecular Test Era. JAMA Intern Med 2015;175(11):1792-801. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.4114.
- ⁶Olsen MA, Yan Y, Reske KA, Zilberberg MD, Dubberke ER. Recurrent *Clostridium difficile* infection is associated with increased mortality. Clin Microbiol Infect 2015;21(2):164-70. doi: 10.1016/j.cmi.2014.08.017.
- ⁸ Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. Am J Gastroenterol 2021;116(6):1124-47. doi: 10.14309/ajg.0000000000001278. Erratum in: Am J Gastroenterol. 2022 Feb 1;117(2):358. doi: 10.14309/ajg.0000000000001529.
- ⁹ Olsen MA, Yan Y, Reske KA, Zilberberg M, Dubberke ER. Impact of *Clostridium difficile* recurrence on hospital readmissions. Am J Infect Control 2015;43(4):318-22. doi: 10.1016/j.ajic.2014.12.020
- ¹⁰ Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut 2017; gg(4): 569-80. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
- ¹¹ Wilcox MH, McGovern BH, Hecht GA. The efficacy and safety of fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection: Current understanding and gap analysis. Open Forum Infect Dis 2020 Apr 11; 7(5):ofaa114.. doi: 10.1093/ofid/ofaa114. .
- ¹² Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, Wilcox MH. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. Clin Infect Dis 2021;73(5):755-757. doi: 10.1093/cid/ciab718.

- ¹³ Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection a randomized clinical trial. JAMA 2016;315(2):142-9. doi: [10.1001/jama.2015.18098](https://doi.org/10.1001/jama.2015.18098).
- ¹⁴ Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M, Alani M, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection a randomized trial. Ann Intern Med 2016;165(9):609-16. doi: 10.7326/M16-0271.
- ¹⁵ Li Y-T, Cai H-F, Wang Z-H, Xu J, Fang J-Y. Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. Aliment Pharmacol Ther 2016;43(4):445-57. doi: 10.1111/apt.13492.
- ¹⁶ Tauxe WM, Haydek JP, Rebolledo PA, Neish E, Newman KL, Ward A, et al. Fecal microbiota transplant for *Clostridium difficile* infection in older adults. Ther Adv Gastroenterol 2016;9(3):273-81. doi: 10.1177/1756283X15622600.
- ¹⁷ Martínez García O, Martínez Férez I. Eficacia y seguridad del trasplante de microbiota fecal en pacientes con infección recurrente por *Clostridium difficile*. Respuesta Breve. Actualización del Informe Original. Disponible en: https://www.aetsa.org/download/publicaciones/08_AETSA_Actualizacion_Microbiota-Fecal_DEF_NIPO_2.pdf. Acceso: Mayo 2025.
- ¹⁸ Baxter M, Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. J Hosp Infect 2016;92(2):117-27. doi: 10.1016/j.jhin.2015.10.024.
- ¹⁹ Wang S, Xu M, Wang W, Cao X, Piao M, Khan S, et al. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. PLoS One 2016;11(8):e0161174. doi: 10.1371/journal.pone.0161174.
- ²⁰ Jiang ZD, Jenq RR, Ajami NJ, Petrosino JF, Alexander AA, Ke S, et al. Safety and preliminary efficacy of orally administered lyophilized fecal microbiota product compared with frozen product given by enema for recurrent *Clostridium difficile* infection: A randomized clinical trial. PLoS One 2018 Nov 2;13(11):e0205064. doi: 10.1371/journal.pone.0205064.
- ²¹ Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG, et al. Effect of oral capsule– vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection: A randomized clinical trial. JAMA 2017;318(20):1985-93. doi: 10.1001/jama.2017.17077.
- ²² 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.
- ²³ Fecal Microbiota for Transplantation: Safety Communication- Risk of Serious Adverse Reactions Due to Transmission of Multi-Drug Resistant Organisms. FDA [Internet]. 20 de diciembre de 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-communication-risk-serious-adverse-reactions-due>. Acceso: Mayo 2025.
- ²⁴ Safety Alert Regarding Use of Fecal Microbiota for Transplantation and Risk of Serious Adverse Events Likely Due to Transmission of Pathogenic Organisms. FDA [Internet]. 3 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse-events-likely>. Acceso: Mayo 2025.
- ²⁵ Fecal Microbiota for Transplantation: Safety Alert - Risk of Serious Adverse Events Likely Due to Transmission of Pathogenic Organisms. FDA [Internet]. 9 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-alert-risk-serious-adverse-events-likely-due-transmission>. Acceso: Mayo 2025.
- ²⁶ Sandhu A, Chopra T. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile*, safety, and pitfalls. Therap Adv Gastroenterol 2021 Dec 23;14:17562848211053105. doi: 10.1177/17562848211053105.

- ²⁷ Olesen SW. Fecal Microbiota Transplantation "Donor Effects" Are Not Clinically Relevant for *Clostridioides difficile* Infection. *Gastroenterology* 2021 ;160(7):2635-2636. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.057..
- ²⁸ Aira A, Arajol C, Casals-Pascual C, González-Suárez B, Martí S, Domínguez MÁ, Guardiola J, Soriano Á; en representación del grupo catalán para el estudio y desarrollo de la transferencia de microbiota fecal. Recommendations for stool donor selection for fecal microbiota transplant. Consensus document endorsed by the Catalan Society of Digestology, Catalan Society of Infectious diseases and Clinical microbiology and the GEMBIOTA group from Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* 2020 Nov 5:S0213-005X(20)30292-5. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2020.09.002.
- ²⁹ Lewis S.J., Heaton K.W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:920–924. doi: 10.3109/00365529709011203
- ³⁰ Keller JJ, Ooijselaar RE, Hvas CL, Terveer EM, Lieberknecht SC, Högenauer C, Arkkila P, et al.. A standardised model for stool banking for faecal microbiota transplantation: a consensus report from a multidisciplinary UEG working group. *United European Gastroenterol J* 2021;9(2):229-247. doi: 10.1177/2050640620967898.
- ³¹ 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.
- ³² Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbò S, Dinio G, Costamagna G, et al. Randomised clinical trial: Faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(9):835-43. doi: 10.1111/apt.13144.
- ³³ Reigadas Ramírez E, Olmedo M, Valerio M, Vázquez-Cuesta S, Alcalá L, Marín M, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: Experience, protocol, and results. *Rev Esp Quimioter* 2018;31(5):411-418.
- ³⁴ Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill J V., Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(12):1044-9. doi: 10.1016/j.cgh.2011.08.014.
- ³⁵ Rohlke F, Stollman N. Fecal microbiota transplantation in relapsing *Clostridium difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5(6):403-20. doi: 10.1177/1756283X12453637.
- ³⁶ Imhann F, Bonder MJ, Vila AV, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut* 2016;65(5):740-8. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310376.
- ³⁷ Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP, Ratner AJ, Whittier S, Wang TC, et al. Proton Pump Inhibitors Alter Specific Taxa in the Human Gastrointestinal Microbiome: A Crossover Trial. *Gastroenterology*. 2015;149(4):883-885. doi: 10.1053/j.gastro.2015.06.043.
- ³⁸ Ramai D, Zakhia K, Ofosu A, Ofori E, Reddy M. Fecal microbiota transplantation: Donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost-effectiveness. *Ann Gastroenterol* 2019; 32(1):30-38. doi: 10.20524/aog.2018.0328.
- ³⁹ Reigadas E, Bouza E, Olmedo M, Vázquez-Cuesta S, Villar-Gómara L, Alcalá L, et al. Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection: experience with lyophilized oral capsules. *J Hosp Infect* 2020;105(2):319-24. doi: 10.1016/j.jhin.2019.12.022.
- ⁴⁰ Staley C, Hamilton MJ, Vaughn BP, Graiziger CT, Newman KM, Kabage AJ, et al. Successful Resolution of Recurrent *Clostridium difficile* Infection using Freeze-Dried, Encapsulated Fecal Microbiota; Pragmatic Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(6):940-7. doi: 10.1038/ajg.2017.6.
- ⁴¹ Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;312(17):1772-8.
- ⁴² Youngster I, Mahabamunuge J, Systrom HK, Sauk J, Khalili H, Levin J, et al. Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Med.* 2016 Sep 9;14(1):134. doi: 10.1186/s12916-016-0680-9.

- ⁴³ Hirsch BE, Saraiya N, Poeth K, Schwartz RM, Epstein ME, Honig G. Effectiveness of fecal-derived microbiota transfer using orally administered capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Infect Dis* 2015 Apr 17;15:191. doi: 10.1186/s12879-015-0930-z.
- ⁴⁴ Hecker MT, Obrenovich ME, Cadnum JL, Jencson AL, Jain AK, Ho E, et al. Fecal microbiota transplantation by freeze-dried oral capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Open Forum Infect Dis* 2016 May 5;3(2):ofw091. doi: 10.1093/ofid/ofw091.
- ⁴⁵ Chapman BC, Moore HB, Overbey DM, Morton AP, Harnke B, Gerich ME, et al. Fecal microbiota transplant in patients with *Clostridium difficile* infection: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;81(4):756-64. doi: 10.1097/TA.0000000000001195.
- ⁴⁶ Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, Lehtola L, Nurmi H, Ristikankare M, et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2012;142(3):490-6. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.037.
- ⁴⁷ Fischer M, Sipe BW, Rogers NA, Cook GK, Robb BW, Vuppalandhi R, et al. Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated *Clostridium difficile* infection: description of a protocol with high success rate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(4):470-6. doi: 10.1111/apt.13290.
- ⁴⁸ Kump PK, Gröchenig HP, Lackner S, Trajanoski S, Reicht G, Martin Hoffmann K, et al. Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2155-65. doi: 10.1097/MIB.0b013e31829ea325.
- ⁴⁹ Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous. *Surgery* 1958;44(5):854-9.
- ⁵⁰ Lee CH, Belanger JE, Kassam Z, Smieja M, Higgins D, Broukhanski G, et al. The outcome and long-term follow-up of 94 patients with recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection using single to multiple fecal microbiota transplantation via retention enema. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33(8):1425-8. doi: 10.1007/s10096-014-2088-9.
- ⁵¹ Tvede M, Tinggaard M, Helms M. Rectal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: Results from a case series of 55 patients in Denmark 2000-2012. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(1):48-53. doi: 10.1016/j.cmi.2014.07.003
- ⁵² Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2018-16673>. Acceso: Mayo 2025.