



# Trasplante fecal : Consideraciones desde el Laboratorio de Microbiología

**Dra. Mónica Lafourcade R.**

**Médico Microbiólogo Clínico**

**Laboratorio OMESA Empresas BANMEDICA Clínica Santa María.**

**Laboratorio Clínica Universidad de los Andes.**

## **AGENDA**

- Microbioma/Microbiota
- Trasplante de Microbiota fecal (TMF)
- Indicaciones
- Experiencia local
- Desafíos
- Reflexiones

# Definición de microbiota y microbioma



**MICROBIOTA: CONJUNTO DE MICROORGANISMOS QUE HABITAN EL CUERPO HUMANO.**



**MICROBIOMA: CATÁLOGO COMPLETO DE GENES QUE POSEEN ESOS MICROORGANISMOS.**

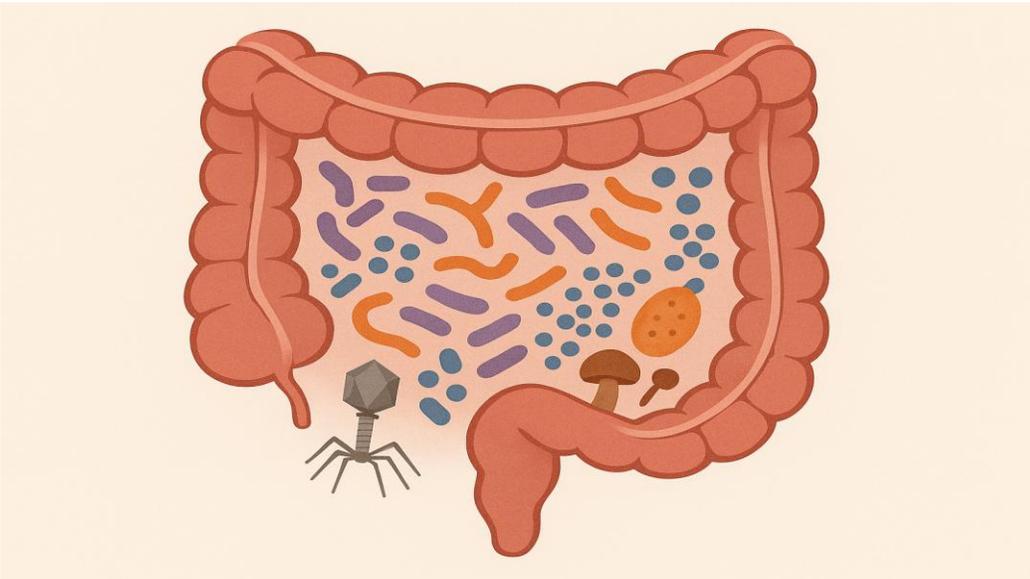


**DEFINICIONES FUERON ESTABLECIDAS EN EL ARTÍCULO CLÁSICO DEL HUMAN MICROBIOME PROJECT (2007).**

*Turnbaugh PJ, et al. The Human Microbiome Project. Nature. 2007;449(7164):804–810. doi:10.1038/nature06244.*

# ¿Qué es la microbiota intestinal normal?

- En estudio



## ***Fecal microbiota trasplantation: current challenges and future landscapes***

Abbas Yadegar Clin Microb Reviews June  
2024



Cavidad oral: géneros *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Rothia*, *Neisseria Veillonela*



Estómago: géneros *Propionibacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*



Intestino delgado: orden *Enterobacterales* , familia *Lactobacillacea*, *Anaerobios (Clostridiaceae y Bacteroidacea)*

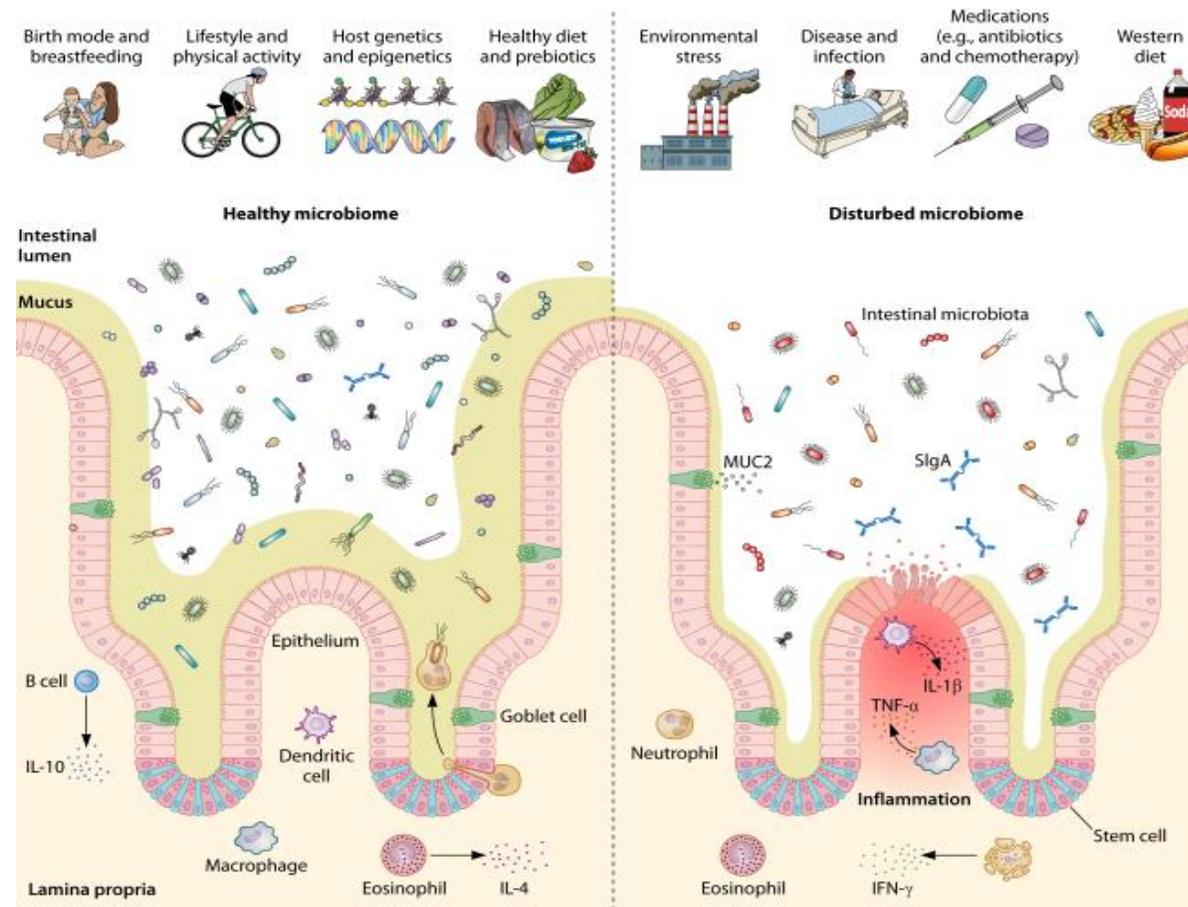


Virus: 97,7% bacteriófagos



Hongos: *Sacharomyces*, *Candida*, *Malassezia*

# Tenencia y mantención de Microbiota intestinal "sana": una historia multifactorial



# Trasplante de Microbiota Fecal (TMF): restaurar la microbiota intestinal normal

- Infección recurrente por *Clostridioides difficile*: tratamiento altamente eficaz.

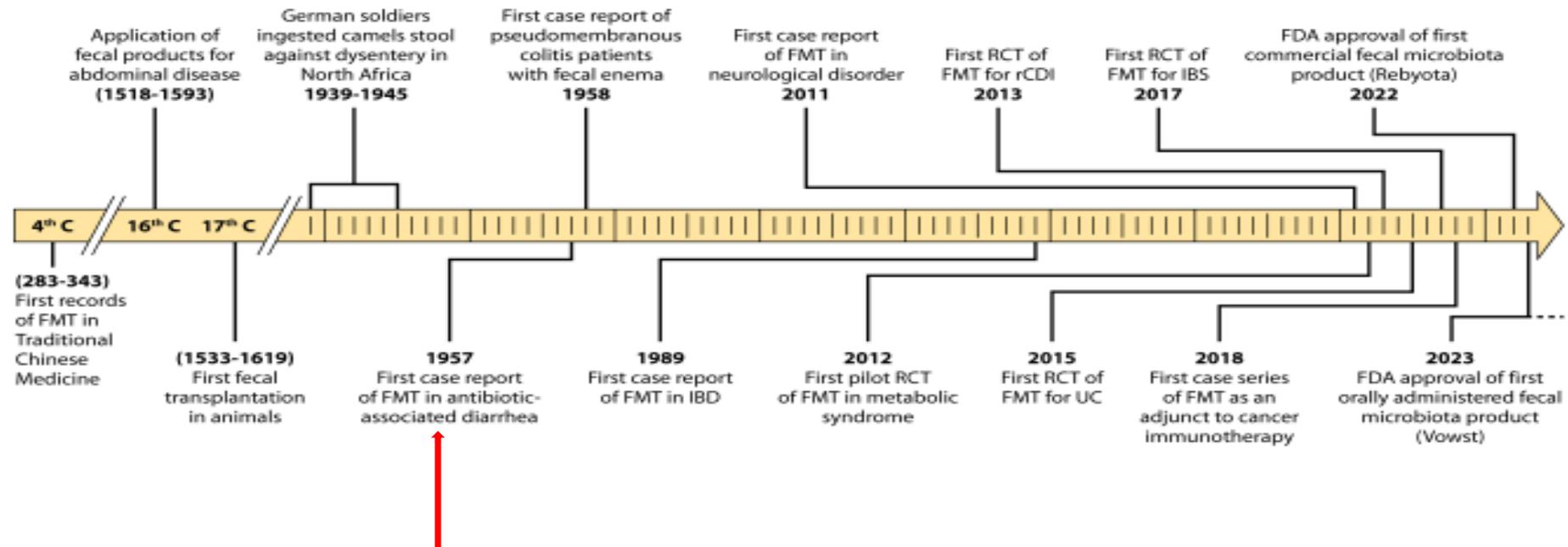
- Enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).

- Síndrome de intestino irritable (SII): mejora de síntomas gastrointestinales.

- Trastornos metabólicos: obesidad y diabetes tipo 2.

- Enfermedades neurológicas: Parkinson, autismo, depresión y ansiedad.

# Evolución del empleo de Trasplante Microbiota intestinal en clínica e investigación



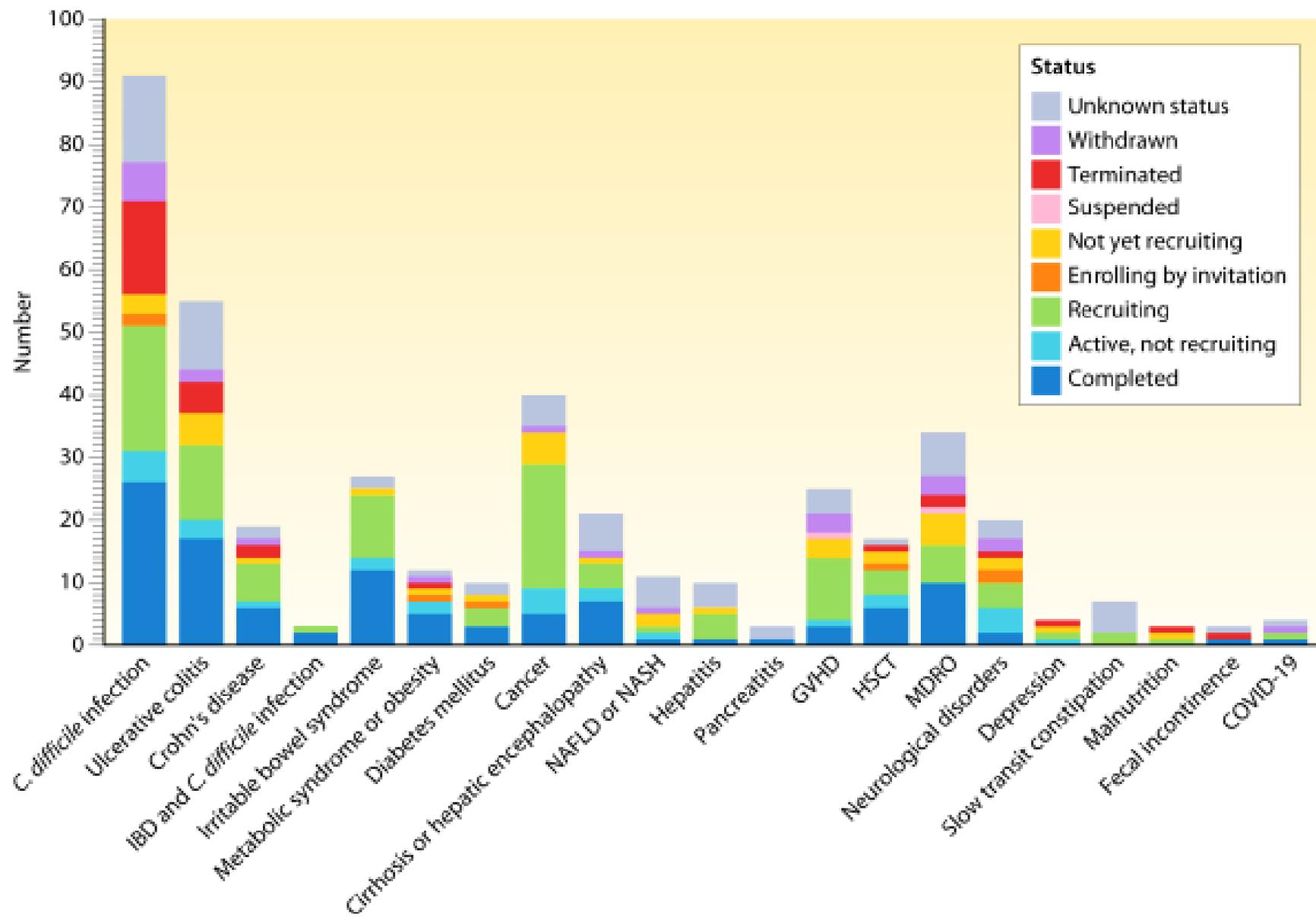


FIG 4 Registered clinical trials of FMT application as of July 2023. NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; GVHD, graft-versus-host disease; HSCT, hematopoietic stem cell transplant; MDRO, multidrug-resistant organism.

# *Clostridioides difficile* (CD)

La infección por *Clostridioides difficile* (ICD) fue descrita en 1978 y desde entonces se considera la primera causa de diarrea nosocomial y la principal causa identificable de diarrea asociada a antimicrobianos.

Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, asociándose a una elevada morbimortalidad y alto costo sanitario.

# *Clostridiodes difficile (CD)*



**El tratamiento de la ICD se basa en suspender el antibiótico asociado y uso de otros como metronidazol, vancomicina, rifaximina y fidaxomicina (fidaxomicina menor recurrencia que vancomicina 13 v/s 27%, pero igual curación)**



**ICD posee una alta tasa de recurrencia: de 20% después de la primera infección hasta 65% luego de la segunda recurrencia (dependiendo de respuesta inmune y ribotipo del CD; RT027 más virulento)**

# Infección por CD recurrente

## Factores de riesgo asociado a recurrencias:

- Mayor de 65 años
- Diabetes
- Insuficiencia cardiaca
- Demencia
- Creatinina sérica 1,2 mg/dl
- Uso de ISS

## Factores de riesgo asociado a cuadros graves:

- Mayor de 65 años
- Leucopenia <4000
- Leucocitosis >20000
- Hipoalbuminemia 2,5 g/dl
- Proteína C reactiva 15 mg/dl

Nuevo episodio dentro de las 8 semanas posteriores al fin del tratamiento

Hasta 25 % pacientes puede presentar recurrencia dentro de los primeros 30 días

Tras un tercer episodio, la prevalencia aumenta al 60%

## Dificultades del tratamiento CD

- Antimicrobianos inefectivos para lograr cura global y evitar recurrencias
- Fidaxomicina y bezlotoxumab han disminuido recurrencias
- TMF se recomienda en varias guías con eficacia entre 80-90%
- Última Guía de Sociedad Americana de GE: **recomienda TMF después de la 2ª recurrencia**
- Hui W 2019 Fecal Microbiota transplantation for treatment recurrent CD infection : an updated randomized controlled trial meta-analysis Plos one 14:e0210016

# Primer trasplante de microbiota fecal en Chile

Rev Chilena Infectol 2014;  
31 (4): 477-482

## Trasplante de microbiota fecal: primer caso reportado en Chile y revisión de la literatura

Ricardo Espinoza, Rodrigo Quera, Lital Meyer y Daniela Rivera

### Fecal microbiota transplantation: first case report in Chile and review

*Clostridium difficile* (CD) infection is increasing in frequency and severity in in-hospital and outpatient clinical settings, with a recurrence that can reach 30% after first episode. The recurrences are usually treated with longer courses of metronidazole or vancomycin. Other treatments have been used, such as probiotics, fidaxomicin, rifaximin, immunoglobulins and monoclonal antibodies against toxins A and B. Fecal microbiota transplantation (FMT) has emerged as a promising strategy in this group of patients, with effectiveness greater than 90%. We present the first case reported in Chile of this therapeutic strategy in a patient with Crohn's disease and recurrent CD infection who presented after the fecal transplantation an *Escherichia coli* bacteremia, suggesting the need for caution in the use of this strategy. 10 months after the FMT the patient presented a new episode of *E. coli* bacteremia and two episodes of diarrhea due to CD infection, treated both of them with vancomycin with good clinical response.

**Key words:** Fecal transplantation, bacteremia, *Clostridium difficile*, Crohn's disease, inflammatory bowel disease.

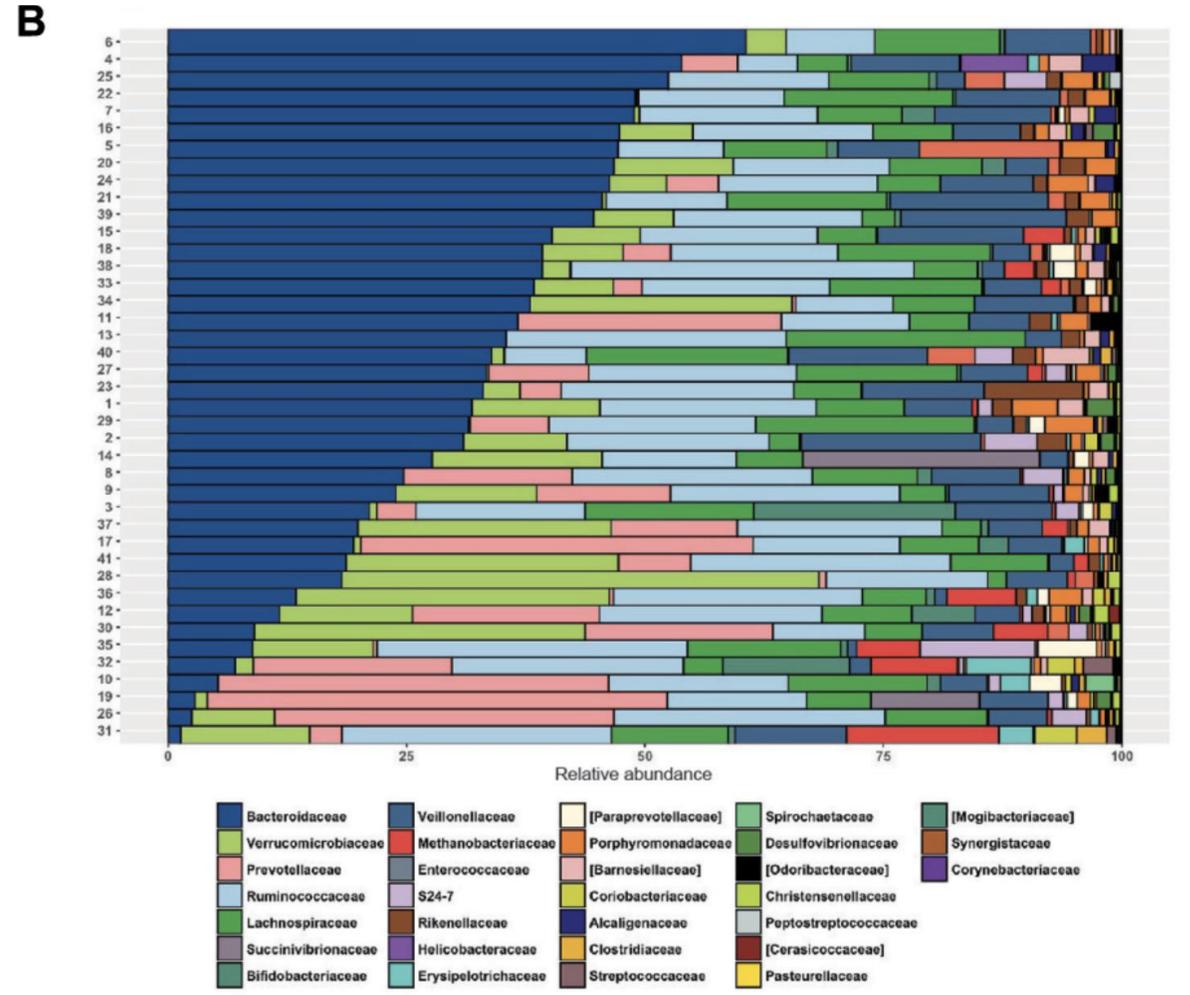
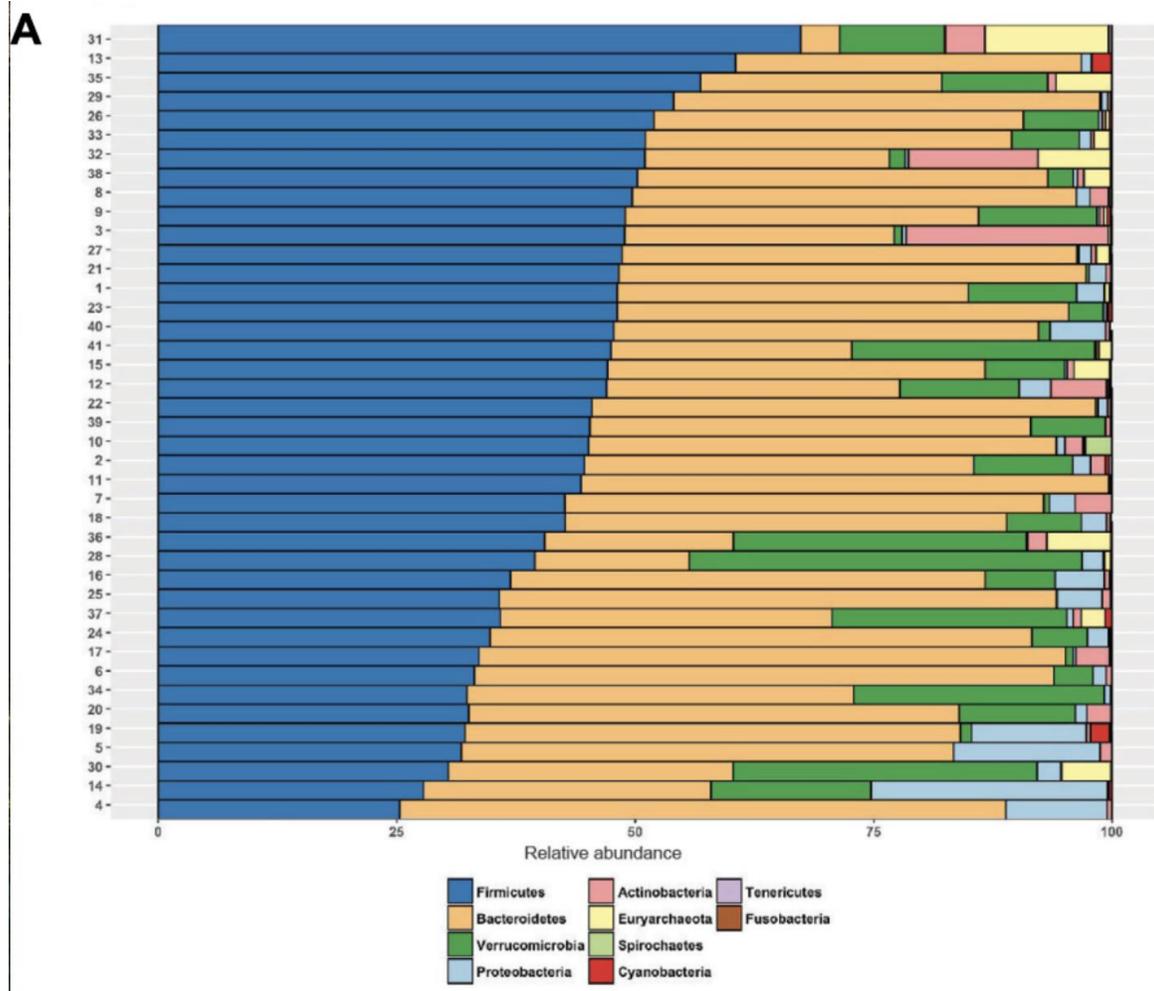
**Palabras clave:** Trasplante fecal, bacteriemia, *Clostridium difficile*, enfermedad de Crohn y enfermedad inflamatoria intestinal.

# ¿Cómo actúa el TMF en la ICD recurrente?

Mecanismos propuestos:

- Resistencia a la colonización por CD gracias a la llegada (injerto) de nuevos agentes y modulación de componentes no bacterianos
- Efecto directo sobre CD gracias al virioma /fagos
- Inhibir multiplicación y germinación del CD mediante metabolitos bacterianos
- Modulación de la respuesta inmune del paciente

*Clin Microbiology Reviews June 2024, Vol 37  
Fecal Microbiota transplantation : current  
challenges and future landscapes*



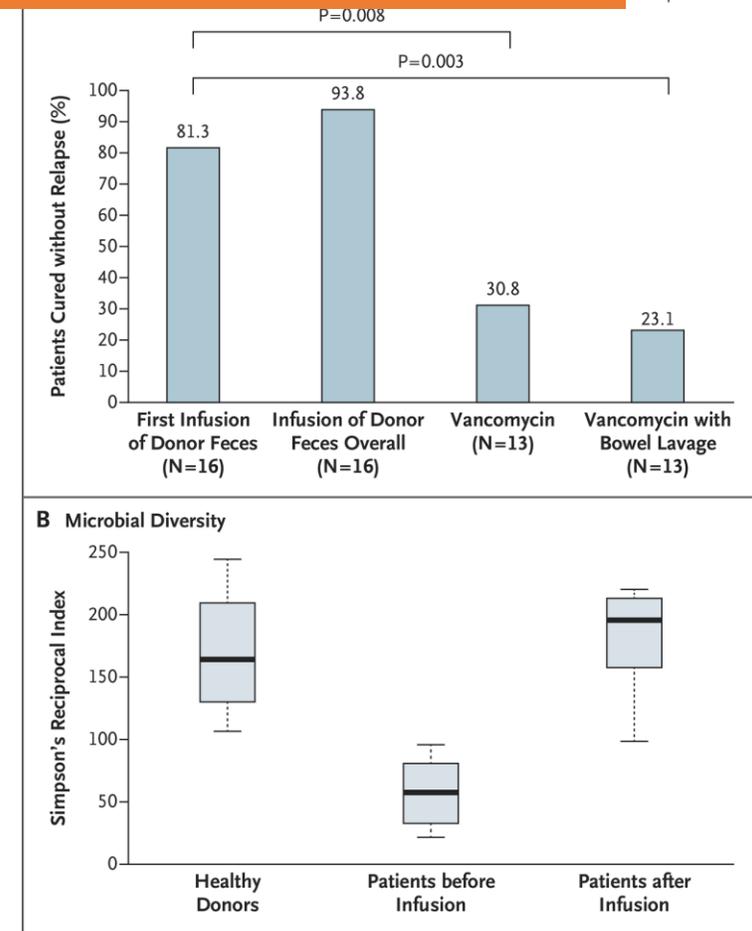
**FIGURE 1** | Fecal microbiota composition of healthy, normal weight Chilean subjects by sequencing the V3-V4 of 16S rRNA gene using the MiSeq Illumina system. Relative abundance (%) of phyla **(A)** and families **(B)** identified in healthy normal weight Chileans ( $n = 41$ ).

# *Clostridium difficile* infection

## Rates of Cure and Changes to the Microbiota after Fecal Microbial Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection

- Entre los pacientes con infección recurrente por C.D, la tasa de curación sin recaída fue mayor entre quienes recibieron una infusión de heces de donante que entre quienes recibieron vancomicina c/s lavado intestinal (Panel A).
- La diversidad microbiana fecal en los receptores antes y después de la infusión de heces de donantes se compara con la diversidad en donantes sanos (Panel B).
- La diversidad microbiana se expresa con el índice recíproco de Simpson. El índice varía de 1 a 250, y los valores más altos indican más diversidad.

Leffler, Daniel A, and J Thomas Lamont. "Clostridium difficile infection." The New England journal of medicine vol. 372,16 (2015): 1539-48. doi:10.1056/NF.IMra1403772



# Experiencia Clínica Universidad de los Andes

Serie 2021–2023  
con 13 pacientes  
con CDI  
recurrente.

Éxito clínico del  
100% con una  
sesión.

3 recidivas tratadas  
con segundo  
trasplante con  
éxito.

Sin eventos  
adversos graves.

Alta satisfacción  
de los pacientes.

*Von Muhlenbrock C, Núñez P, Espinoza R, Quera R.*

*Actualización en el diagnóstico y manejo  
de la Infección por Clostridioides difficile.*

*Revista Médica de Chile [Internet]. 2024;152(3):1-8.*

# Experiencia local Clínica Santa María

- Trabajo multidisciplinario (Gastroenterólogo, Infectólogo, Intensivista, Laboratorio)
- Objetivo común: tratar ICD recurrente
- Crear protocolo: consentimientos y procedimientos
- Selección del candidato a recibir trasplante (GE más infectólogo)
- Selección y estudio del donante
- Preparación y aplicación de la mezcla
- Preparación del paciente
- 3 pacientes seleccionados: 2 adultos y un niño
- **Resultado exitoso sin EA**
- **Seguimiento?**

## Experiencia Clínica Santa María

### **Se elaboró protocolo institucional**

*El donante será idealmente un familiar (puede no serlo) propuesto por el paciente, que es evaluado mediante una exhaustiva anamnesis y examen físico, más un screening de laboratorio (enfermedades transmisibles) .*

*Idealmente que no viva en el mismo domicilio del paciente.*

### **Participación del Laboratorio:**

- Screening del donante y estudio del paciente para seguridad del proceso
- Entrevista donante
- Preparación de la mezcla

# Exámenes Pre- Trasplante Donante y Paciente

| Exámenes del Donante                        | Exámenes del Receptor |
|---|-----------------------|
| <b>Sangre</b>                               | <b>Sangre</b>         |
| ELISA VIH                                   | ELISA VIH             |
| IgM anti-VHA                                | HBsAg                 |
| HBsAg                                       | AC anti-VHC           |
| Ac anti-VHC                                 |                       |
| RPR o VDRL                                  |                       |
| AC anti-HTLV I-II                           |                       |
| <b>Coprocultivo</b>                         | <b>Otros</b>          |
| Parasitológico seriado<br>de deposiciones   | PCR COVID-19          |
| PCR <i>C. difficile</i>                     |                       |
| FilmArray<br>Gastrointestinal               |                       |
| <b>Colonización<br/>ERV/BGNPC (Cultivo)</b> |                       |
|   |                       |

# Criterios de Exclusión para Donantes de TF



## Conductas de alto riesgo

Uso de drogas ilícitas.  
Exposición a VIH, HBV, HCV en 12 meses.  
Relaciones sexuales sin protección.  
Tatuajes/piercings recientes.  
Historial de encarcelamiento.



## Factores de Riesgo:

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.  
Enfermedades transmisibles actuales.



## Síntomas Recientes:

Fiebre, vómitos, diarrea (últimas 4 semanas).



## Exposiciones Médicas:

Vacunas recientes (8 semanas).  
Transfusión de sangre (12 meses).  
Antibióticos últimos 3 meses  
Inmunosupresores (QMT, Inmunoterapia)



## Viajes Internacionales:

Áreas de alto riesgo (últimos 6 meses).



## Historial Médico:

Enfermedades gastrointestinales.  
Cáncer colorrectal en familiares.  
Enfermedades autoinmunes.  
Terapia inmunomoduladora.  
Obesidad o desnutrición.  
Síndromes de dolor crónico, trastornos neurológicos o neurodesarrollo



## Consideraciones Adicionales:

Diabetes mellitus.  
Eventos cardiovasculares o accidentes cerebrovasculares

# Bioseguridad requerida para preparación de la mezcla en el laboratorio

Bioseguridad nivel 2 : guantes, mascarilla, antiparras y pechera manga larga.

Superficies lavables y desinfectables.

Protocolos escritos y personal entrenado.

Eliminación de desechos especiales.

Una vez preparada la mezcla, mantenerla refrigerada (4-8°C)



## Vías de administración

- **Colonoscopia:** método más usado por su eficacia y permite ver el colon para una aplicación dirigida.
- Sonda enteral: nasogástrica o nasoduodenal, útil cuando hay contraindicación de colonoscopia.
- Cápsulas orales: opción menos invasiva, bacterias liofilizadas con resultados similares en eficacia para tratar ICD recurrente.

# Preparación con deposición fresca

## **Recolección :**

Deben recolectarse en contenedor estéril y mantener refrigerado (4-8°C).

Emplear dentro de 6 horas de emitida la deposición

## **Anaerobiosis:**

La preparación en condiciones anaerobias preserva agentes anaerobios para el éxito del procedimiento (1- 2 horas)

## **Dilución y mezcla:**

Diluir con Suero fisiológico estéril y licuar o moler a consistencia semilíquida.

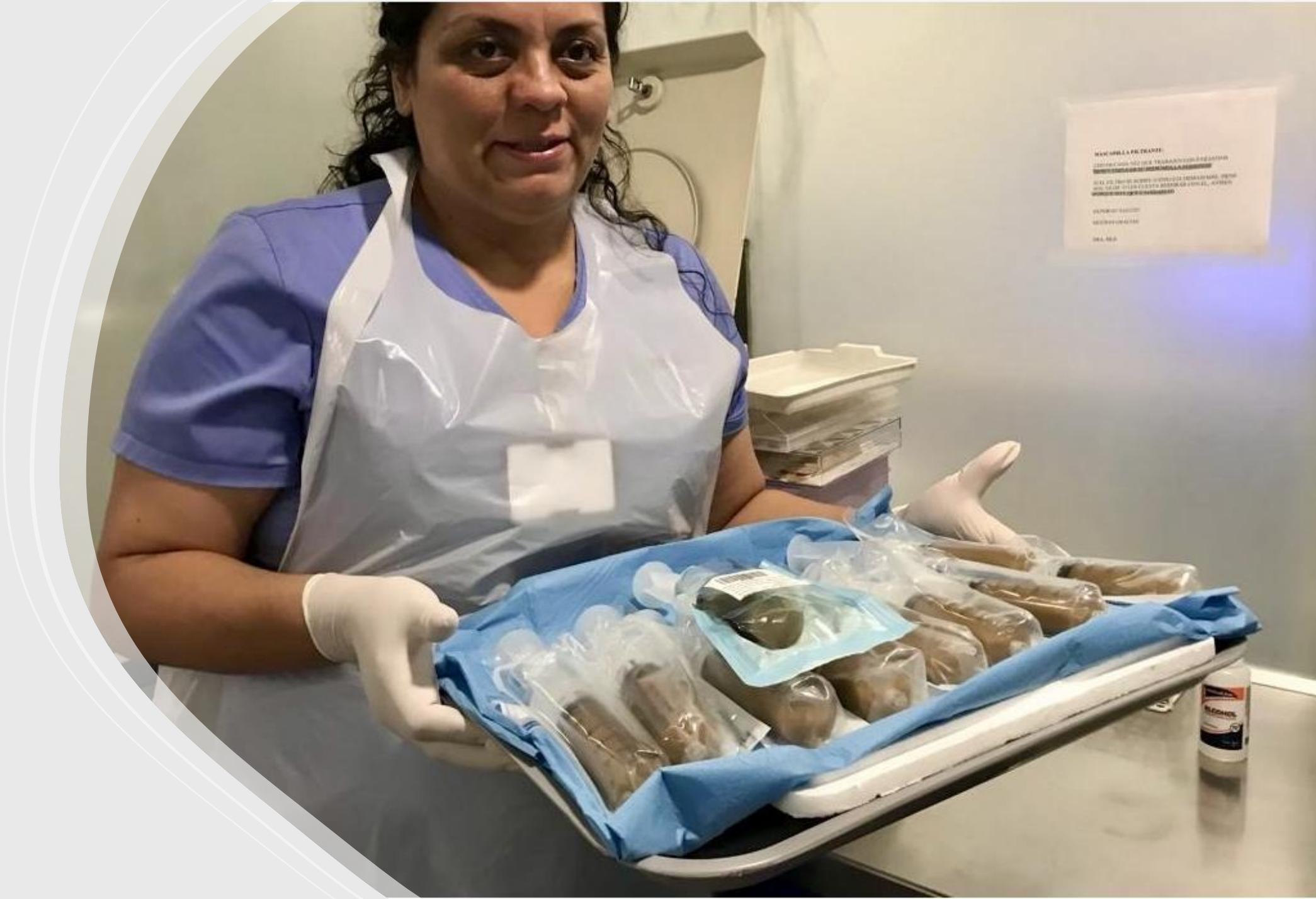
## **Filtración:**

La mezcla debe filtrarse para eliminar residuos de mayor tamaño y homogeneizarse para su infusión (evitar que se tapen los equipos)

# Preparación de la mezcla



- Deposición en contenedor trasladada de inmediato al laboratorio en frío
- No más de 2 horas
- Pesar la deposición (500 g)
- Guantes, pechera y antiparras
- Dos operadores
- Filtrar con colador eliminando residuos más grandes
- Homogeneizar con SF estéril
- Filtrar empleando gaza (residuos más finos)
- Consistencia como batido
- Obtener entre 400-500 ml
- Cargar jeringas 60 ml
- Aplicar mediante colonoscopia siguiendo esquema definido por el equipo



HAZARDOUS WASTE  
CONTAINER FOR THE TREATMENT OF  
HAZARDOUS WASTE  
DO NOT OPEN OR REMOVE CONTENTS FROM THIS CONTAINER  
UNLESS INSTRUCTED TO DO SO  
BY THE APPROPRIATE PERSONNEL  
DATE: 10/10/2020



# Eficacia clínica TMF en rICD

Es comparable en diversos modelos de administración:  
sonda naso duodenal, cápsula, endoscopia,  
colonoscopia y enemas

*van Nood E Duodenal infusion of donor feces for recurrent CD infection N Engl J Med 368 407-415)*

Y comparable en diversas presentaciones : deposición  
fresca, congelada, liofilizada

*Lee CH Frozen v/s fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution in patients with recurrent CD infection: a randomized clinical trial. JAMA 315: 142-149*

# Cápsulas de Microbiota intestinal



Existen liofilizadas y emplean trehalosa como estabilizador; 80 gramos de deposición generan 5 cápsulas



Se pueden guardar a menos 80 °C por 36 semanas



Mejor logística



Requieren enormes controles de calidad y regulación: fabricación controlada y donantes muy bien evaluados

# Cápsulas de Microbiota fecal

- *Clostridium difficile* recurrente

116 pacientes RCDI

57 cFMT → 96% éxito

59 colonoscopia → 96% éxito

#### CONCLUSIONES

En adultos con RCDI, el TMF con cápsulas orales no fue inferior al por colonoscopia para prevenir la infección recurrente a las 12 semanas.

**El tratamiento con cápsulas orales puede ser un enfoque eficaz para tratar la RCDI.**

Research

JAMA | **Original Investigation**

## Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection A Randomized Clinical Trial

Dina Kao, MD, FRCPC; Brandi Roach, RN; Marisela Silva, MD; Paul Beck, MD, PhD, FRCPC; Kevin Rioux, MD, PhD, FRCPC; Gilaad G. Kaplan, MD, FRCPC; Hsiu-Ju Chang, MSc; Stephanie Coward, MSc; Karen J. Goodman, PhD; Huiping Xu, PhD; Karen Madsen, PhD; Andrew Mason, MBBS; Gane Ka-Shu Wong, PhD; Juan Jovel, PhD; Jordan Patterson, MSc; Thomas Louie, MD, FRCPC

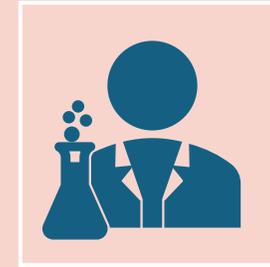
## Original Article

# SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection

N Engl J Med  
Volume 386(3):220-229  
January 20, 2022



EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN RECURRENTE POR *CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE* ENFRENTA EL DESAFÍO DE RESTAURAR EL EQUILIBRIO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL ALTERADA POR EL USO DE ANTIBIÓTICOS.



LA TERAPIA SER-109, BASADA EN CÁPSULAS DE ESPORAS BACTERIANAS PURIFICADAS DEL FILO FIRMICUTES, HA DEMOSTRADO REDUCIR EL RIESGO DE RECURRENCIA, OFRECIENDO UNA ALTERNATIVA EFICAZ PARA RESTABLECER UN ENTORNO INTESTINAL MENOS FAVORABLE PARA *C. DIFFICILE*.



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

# Efectos adversos y limitaciones TMF

Transmisión de enfermedades infecciosas y bacterias MR

Colonización bacteriana inapropiada: desequilibrios en el ecosistema como por ej cuando anaerobios colonizan el intestino delgado pudiendo afectar el metabolismo

Efectos a largo plazo desconocidos : falta seguimiento en los estudios clínicos

Riesgo de disbiosis en lugar de restaurar la microbiota beneficiosa.

Temas regulatorios: solo está aprobado para infección recurrente por CD (diferentes países , diferentes regulaciones)

# "Omics " en TMF

- Genómica, proteómica, metabolómica ha revolucionado la capacidad de investigar sistemas biológicos a larga escala ´.
- Permite revelar interacciones entre el huésped y su nuevo microbioma post TMF
- Permite mejor comprensión de actividad metabólica del microbioma y su ecosistema
- Estimación y caracterización de especies presentes en el microbioma en donantes y recipientes
- etc

September 30, 2025

## Is Fecal Microbiota Therapy Safe and Effective for Immunocompromised Individuals?

*Daniel Kaul, MD, reviewing Berry P et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2025 Aug 2*

*A meta-analysis indicates that FMT for recurrent C. difficile infection is effective, but risk for adverse events is difficult to determine.*

Fecal microbiota therapy (FMT) is recommended for patients with recurrent *Clostridioides difficile* infection (CDI), although those who are immunocompromised may be at subsequent increased risk for adverse events such as bacteremia; thus, the American Gastroenterological Association (AGA) [recommends against FMT](#) in patients with severely immunocompromising conditions (e.g., neutropenia, advanced untreated HIV). **To assess the safety and effectiveness of FMT, investigators conducted a meta-analysis of 44 studies encompassing 1208 immunosuppressed patients (only 10 of whom met the AGA definition of severe immunocompromise). The leading qualifying conditions were receipt of solid organ transplant (SOT), chemotherapy, or hematopoietic stem cell transplant.**

### Key Results

- **The overall rate of clinical resolution was 75% (lower at 63% in SOT recipients, 86% of whom required more than one FMT).**
- **CDI recurred in 24% of all participants (33% following SOT).**
- **Serious adverse events (colitis flares, fever, bacteremia, and intractable diarrhea) occurred in 10%.**

### COMMENT

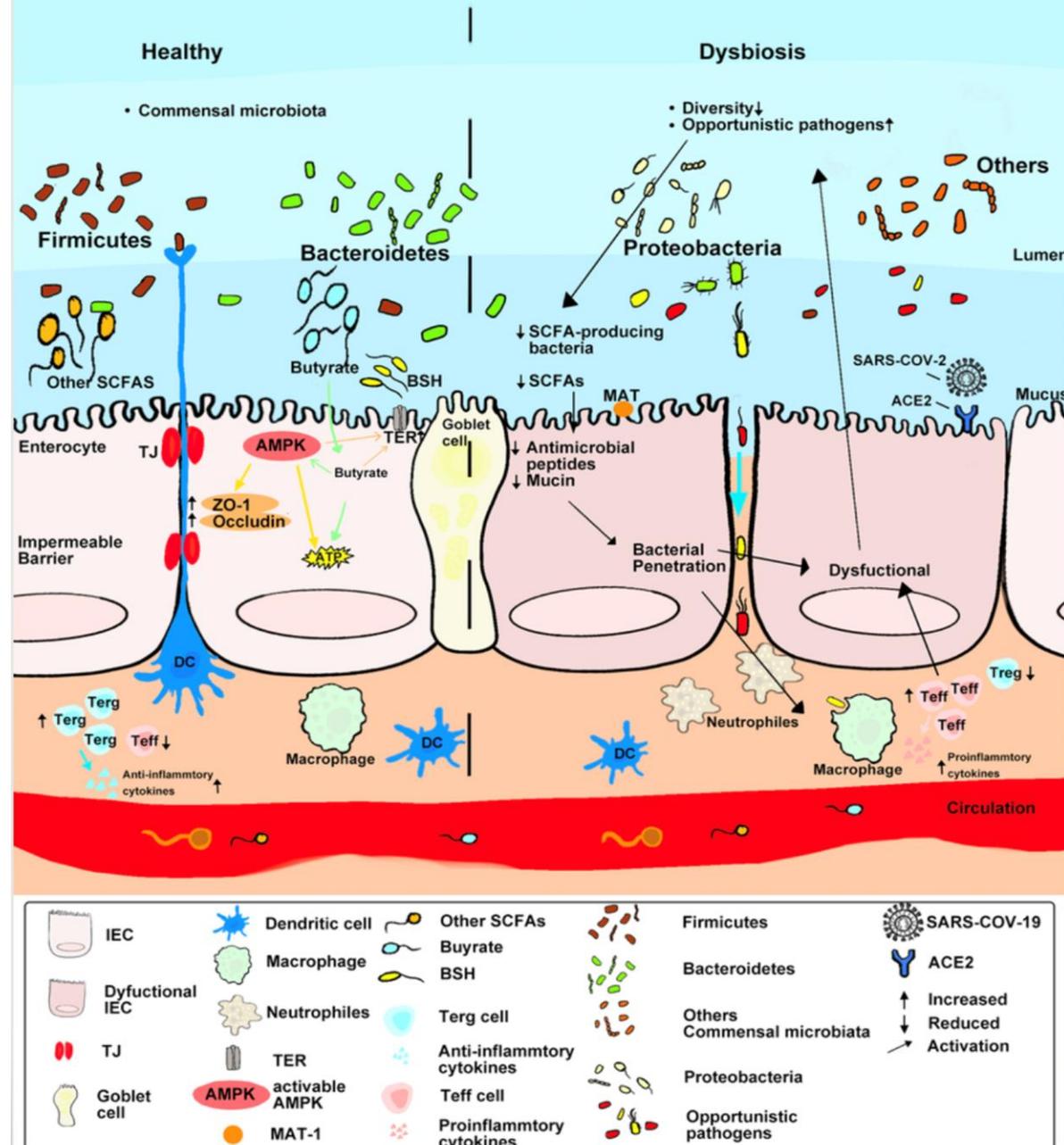
I haven't observed many adverse events among my immunocompromised patients undergoing FMT, and causality can be difficult to determine in these complex cases. I intend to continue offering FMT to selected patients — although this study reminds me to discuss the fact that more than one treatment may be required. In the days of directed donors and stool banks, **I worried about risk for pathogen transmission. The advent of VOWST (firmicutes spores purified from human fecal matter) probably will lower the risk for disease transmission. For patients with neutropenia and recurrent CDI, deferring FMT until the neutropenia resolves seems prudent.**

### CITATIONS

Berry P et al. Effectiveness and safety of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection in immunocompromised patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2025 Aug 2; [e-pub]. (<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.06.043>)

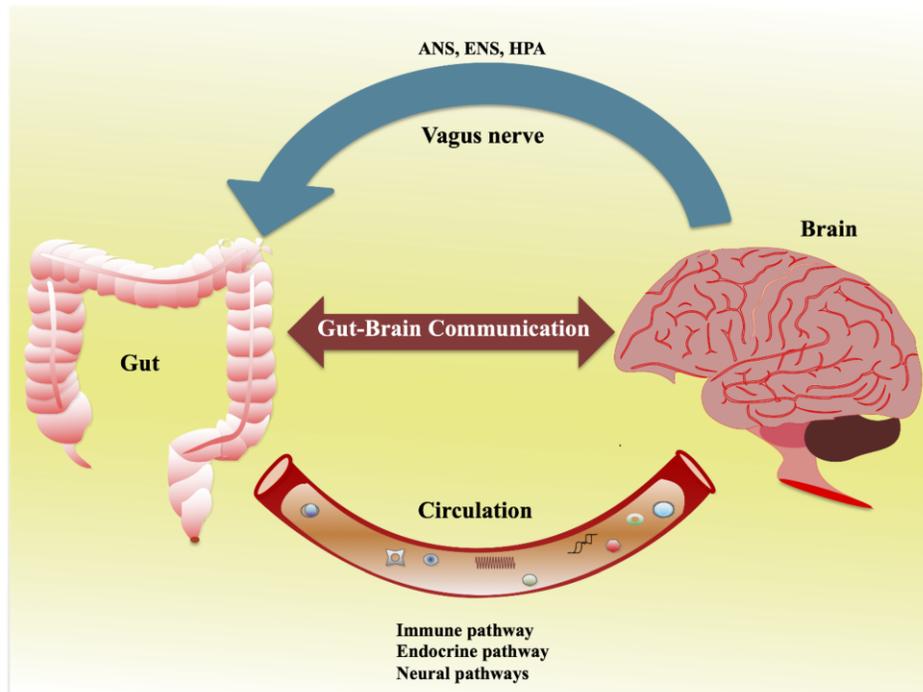
- **Desafíos: TMF en pacientes ISS**

# Microbiota, inflamación y carcinogenesis (Cáncer colo rectal)



- **Modelos animales:** colonización con *Fusobacterium nucleatum* → inflamación y tumores.

- **Estudios humanos:** *F. nucleatum*, *B. fragilis* ETBF, *E. coli* colibactina en tumores. Pérdida de *Faecalibacterium prausnitzii* (productor de butirato).



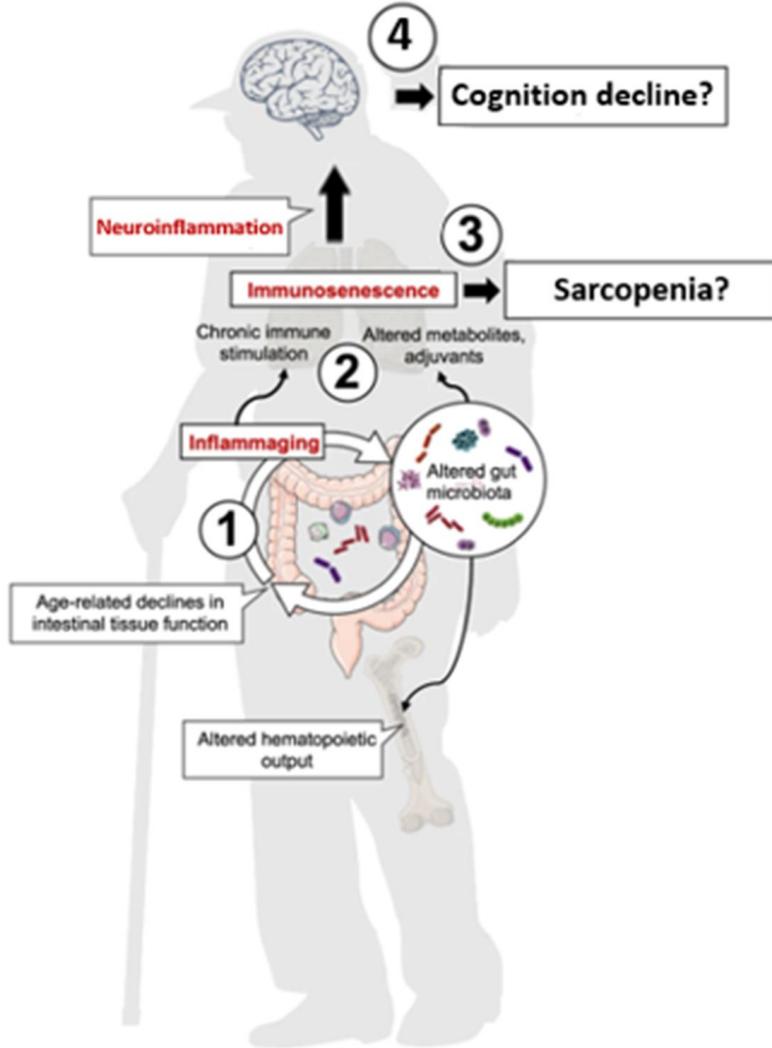
# GUT - BRAIN AXIS

Diagrama que muestra la comunicación entre el intestino y el cerebro. Esta es una relación bidireccional, influenciada por múltiples vías, incluyendo el sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema nervioso entérico (SNE), el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), las vías inmunológicas, endocrinas y neurales.  
<https://doi.org/10.3390/ijms21207551>

November 2023

Gut microbiota-skeletal muscle-brain axis: Potential role in the pathophysiology of aging-related diseases

Improvement of gut microbiota diversity, by FMT, could have a positive effect on aged subjects and it may represent a new pharmacological option to treat or prevent aging associated diseases. This is a new concept for improving quality of life in elder people, because retaining appropriate muscle and cognition performance is essential to maintain a healthy state during aging. **Project funded by FONDECYT 1122097 and NAM21I0063**



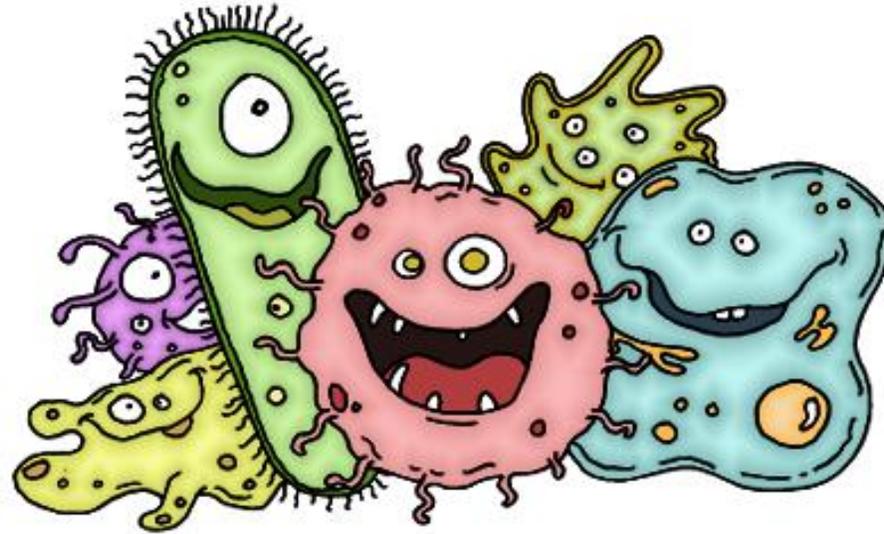
Modified from *Genes & Immunity* 22, 289–303 (2021)

# Reflexiones

- Aún no contamos con estrategias de tratamiento óptimas para ICD recurrente ; TMF es una valiosa alternativa
- Selección y estudio de candidato y donantes, debe ser riguroso y costo efectivo, para minimizar los riesgos de efectos adversos y mejorar respuesta
- Preparación del producto o cápsulas debe ser regulado
- Estandarizar procedimientos y definiciones para poder comparar estudios (ej. óptima dosis, duración de respuesta clínica)
- Falta seguimiento más prolongado de los pacientes y conocer cuál es el rol del recipiente en el éxito de un TMF
- Metagenómica en TMF: mejor entendimiento de procesos metabólicos complejos
- Avances en empleo de TMF en áreas fuera de las enfermedades infecciosas parece muy prometedor

# Muchas gracias

CUANDO TE SIENTAS SOLO...



**busca toda la vida  
que hay en tu interior**

ADRG 19