

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS  
VICERRECTORÍA ACADÉMICA**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**TRASPLANTE FECAL COMO TERAPIA  
COMPLEMENTARIA AL TRATAMIENTO HABITUAL PARA  
LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN  
PACIENTES DE 18 A 65 AÑOS EN ESTADOS UNIDOS**

**TRABAJO DE INVESTIGACION PARA OPTAR POR EL  
TÍTULO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

**AUTORA:**

**KARIN STEINVORTH LOOSER**

**TUTOR:**

**Dr. GIANCARLO JIMÉNEZ ALFARO**

**SAN JOSÉ, NOVIEMBRE, 2021**

## TABLA DE CONTENIDOS

CAPÍTULO I .....	7
1.1 Introducción .....	7
1.2 Planteamiento del problema.....	9
1.3. Pregunta de la Investigación .....	10
1.4. Objetivos .....	11
1.4.1. Objetivo general.....	11
1.4.2. Objetivos específicos. ....	11
1.5. Justificación .....	12
1.6. Proyecciones .....	13
CAPÍTULO II .....	14
2. MARCO TEÓRICO.....	14
2.1. Antecedentes históricos.....	14
2.2. Antecedentes internacionales.....	14
2.3. Antecedentes nacionales. ....	20
2.4. Anatomía del tracto gastrointestinal .....	23
Generalidades.....	23
Fisiología del tracto gastrointestinal .....	25
2.5. Características del procedimiento del trasplante fecal .....	26
2.6. Patogénesis de la enfermedad de Crohn y CUCI y el papel que juega el microbioma en la misma.....	34
Enfermedad Inflamatoria Intestinal .....	34
Enfermedad de Crohn .....	38
Fisiopatología de la Enfermedad de Crohn.....	41
CUCI.....	42
Fisiopatología de la CU.....	46
2.7. Terapia habitual para enfermedad de Crohn y colitis Ulcerativa.....	49
Enfermedad de Crohn .....	49
Medicamentos .....	50
5- ASA (5- acidoaminosalicilico) .....	50
Corticoesteroides.....	50
Inmunomoduladores .....	51
Metotrexate .....	52
Medicamentos Anti-TNF .....	52
Cirugía.....	52
CUCI.....	57
CAPÍTULO III.....	63

3.1. Marco Metodológico.....	63
3.1.1. Enfoque.....	63
3.1.2. Elaboración de Fuentes de Información.....	63
3.1.3. Documentos de consulta .....	70
3.1.4. Muestra .....	70
3.1.5. Criterios de Inclusión y Exclusión .....	70
3.1.5.1. Inclusión.....	70
3.1.5.2. Exclusión.....	71
3.1.6. Unidades de Análisis.....	71
3.1.7. Instrumentos.....	72
3.1.7.1. Recolección de datos.....	73
3.1.7.2 Análisis de datos .....	73
CAPÍTULO IV.....	74
4. Discusión.....	74
Caracterización del trasplante fecal para la EII.....	74
Patogénesis y papel de la microbiota en la EII .....	87
Resultados con la terapia habitual en comparación con el tratamiento con trasplante fecal.....	90
CAPÍTULO V .....	99
Conclusiones.....	99
Recomendaciones .....	101
CAPÍTULO VI.....	102
Referencias Bibliográficas .....	102

## Índice de Figuras

Figura 1 Anatomía del tracto gastrointestinal .....	25
Figura 2 Proceso del trasplante fecal .....	27
Figura 3 Microbioma gastrointestinal humano .....	28
Figura 4 Metabolitos microbiales y sus funciones.....	30
Figura 5 Procedimiento de escogencia de donantes de materia fecal .....	34
Figura 6 Niveles de defensa de la mucosa ante la invasión de la microbiota .....	36
Figura 7 Factores que afectan la microbioma .....	37
Figura 8 Factores ambientales asociados a la enfermedad de Crohn.....	39
Figura 9 Criterios de Leonnard-Jones diagnósticos para la enfermedad de Crohn.....	41
Figura 10 Diagnóstico de Colitis Ulcerativa.....	44
Figura 11 Clasificación de Montreal para severidad de la CU .....	45
Figura 12 Escala de Mayo para severidad de la CU .....	45
Figura 13 Fisiopatología de CU.....	47
Figura 14 Disbiosis en pacientes con CU .....	48
Figura 15 Características diferenciales de la EC y la CU .....	49
Figura 16 Manejo Brote Ileocecal de la enfermedad de Crohn.....	54
Figura 17 Manejo brotes de EC colónica.....	55
Figura 18 Estricturoplastia con técnica de Hineke-Mikuliez.....	56
Figura 19 Medicamentos utilizados para CU y sus efectos adversos .....	59
Figura 20 Sitios de acción mesalazina según vía de administración.....	60
Figura 21 Esquema de tratamiento CU .....	61
Figura 22 Alternativas quirúrgicas para el manejo de la enfermedad de CU .....	62

## Índice de tablas

Tabla 1 Antecedentes Nacionales e Internacionales .....	20
Tabla 2 Matriz de codificación. Enfoque cualitativo .....	71
Tabla 3 Realización del tamizaje y preparación de la materia fecal .....	75
Tabla 4 Comparación tamizajes realizados en EE.UU. vs. tamizaje realizado en Costa Rica.....	76
Tabla 5 Efectos adversos tras realización del trasplante fecal .....	83
Tabla 6 Efectos adversos del trasplante fecal en pacientes con EII comparado con pacientes con infección por Clostridium difficile.....	87
Tabla 7 Cambios en la población microbiana en la EC y CU.....	88
Tabla 8 Características de microbiota saludable .....	89
Tabla 9 Requerimientos materia fecal .....	90
Tabla 10 Manejo de la EC en Costa Rica .....	91
Tabla 11 Uso de Mesalazina para el tratamiento de la EC .....	91
Tabla 12 Manejo de la CU en Costa Rica.....	92
Tabla 13 Necesidad de cirugía en pacientes con EII.....	94
Tabla 14 Porcentaje esperado de respuesta ante el uso de trasplante fecal para EII.....	95
Tabla 15 Opinión acerca del uso de trasplante fecal en Costa Rica para otras indicaciones. ....	96
Tabla 16 Apertura al trasplante fecal como línea de tratamiento para EII.....	97
Tabla 17 Resultados clínicos de los estudios de cohorte y tipos de protocolo.....	125
Tabla 18 Eventos adversos reportados durante el trasplante fecal y el seguimiento de los estudios de cohorte .....	126

## Índice de Gráficos

Gráfico 1 Vías administración del trasplante fecal .....	78
Gráfico 2 Porcentaje de remisión según vía de administración.....	79
Gráfico 3 Resultados trasplante fecal para Colitis Ulcerativa y Enfermedad de Crohn.....	80
Gráfico 4 Remisión Clínica según tipo de heces administradas.....	81
Gráfico 5 Tipo de donador en pacientes que lograron remisión.....	82
Gráfico 6 Efectos adversos asociados al trasplante fecal en pacientes con Enfermedad de Crohn .....	84
Gráfico 7 Efectos adversos asociados al trasplante fecal en pacientes con CU.....	85
Gráfico 8 Porcentaje de disminución de inflamación tras trasplante fecal sin ningún otro tratamiento asociado en pacientes con Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerativa .....	96

## CAPÍTULO I

### 1.1. Introducción

Esta investigación evaluará la efectividad de los resultados obtenidos en estudios clínicos en los Estados Unidos (EE.UU.), utilizando el trasplante fecal como un método no habitual para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfocándose únicamente en la Enfermedad de Crohn y en la Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica (CU).

El trasplante fecal se realiza tomando la materia fecal de una persona sana, preferiblemente con consanguinidad, e implantársela al paciente enfermo. El procedimiento puede realizarse de diferentes maneras, ya que se cuenta con múltiples vías de administración. El mismo ha sido utilizado como tratamiento para múltiples padecimientos en EE.UU., especialmente aquellos donde se ha visto envuelto el microbioma dentro de su patogénesis. Entre los principales padecimientos en los que se han visto resultados positivos se encuentran: estreñimiento crónico, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, autismo, enfermedad de Parkinson, encefalopatía hepática, síndrome de fatiga crónica, esclerosis múltiple, erradicación de bacterias multirresistentes a antibióticos, pancreatitis aguda, entre otros.

Si bien el trasplante fecal es un método antiguo, ha ido resurgiendo nuevamente en los últimos años, ya que se ha visto una correlación directa entre el microbioma y múltiples enfermedades. Se ha observado que el papel que juega el microbioma es aún desconocido, pero se han identificado tanto las maneras de destruirlo (uso de antibióticos, dietas mal balanceadas, dietas ricas en gluten...) como maneras de restaurarlo, entrando aquí en juego el trasplante fecal.

Si bien no es un método común, podría ser un complemento para el tratamiento habitual de estas enfermedades, siendo una terapia que podría solventar algunas de las dificultades a las que se les hace frente durante la terapia de las mismas. El objetivo de esta investigación es evaluar si realmente hay una relación estrecha del microbioma con estas enfermedades, si los estudios clínicos en EE.UU. han dado resultados favorables, y si sería una posibilidad para Costa Rica utilizar este método como complemento de la terapia que se utiliza hoy en día en el país.

Se tomarán también en cuenta los métodos de administración del trasplante fecal y cuál es el más efectivo para estas enfermedades, los cambios que sufre el microbioma, las

características necesarias del donador para que sea un trasplante exitoso, las precauciones que se deben tomar previo y durante el tratamiento, los riesgos que conlleva, entre otros aspectos.

Esta técnica ha sido utilizada previamente en Costa Rica para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* que no responde a tratamiento antibiótico, por lo cual no sería una terapia completamente novedosa para el país, por lo cual se puede evaluar utilizarla para otras patologías.

Se estima que alrededor de 2.2 millones de personas en Europa y 1.5 millones en EE.UU. padecen de EII. Se ha observado que regiones donde antes la incidencia y prevalencia de estas enfermedades no era significativa, ha ido en aumentando en la última década, principalmente en el Norte de Europa y en Asia (Ramnik X. y Podolsky, D., 2017). Sin embargo, se cuenta con información epidemiológica limitada sobre estos trastornos a nivel nacional, principalmente sobre la CU.

La EC se comporta en Costa Rica de manera similar a como la describe la literatura internacional. Los doctores Avendaño y Goussen (2016), hacen referencia a la incidencia y prevalencia de la patología en el Hospital Calderón Guardia, donde se documentaron 33 casos en un periodo de 10 años, del año 2002 al 2012. Se calcula que se encuentran 3.83 casos por cada 100 000 habitantes, con un porcentaje de letalidad de 12%, tomando en cuenta que esto es basado únicamente en los 33 casos reportados en este centro de salud.

## 1.2. Planteamiento del problema

Se ha determinado que el tratamiento habitual para la EII no suele ser completamente exitoso, y en muchos casos el tratamiento farmacológico resulta insuficiente y con efectos adversos asociados. Como última alternativa se dispone de la cirugía, siendo ya un tratamiento invasivo que conlleva a un cambio importante en el estilo y calidad de vida del paciente. El trasplante fecal ha sido estudiado y evaluado en múltiples estudios clínicos en EE. UU., y esta investigación busca determinar si sería una herramienta viable de tratamiento para la EII y, de ser así, si valdría la pena implementarlo en Costa Rica. Sin embargo, a nivel nacional no se cuenta con ninguna investigación respecto al tema, a pesar de que es una terapia utilizada en los diferentes centros de salud para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* multirresistente.

De ser exitoso el tratamiento de la EC y CU con esta terapia, se abarcaría un aspecto de la etiología de la enfermedad que no se cubre con la terapia habitual, que consiste en la disbiosis, o desbalance de la microbiota intestinal. Es necesario evaluar las enfermedades de manera integral, y por mucho tiempo se dejó por fuera el rol del microbioma en la patogénesis de estos trastornos. Justamente esta terapia vendría a solventar este aspecto, posiblemente mejorando el cuadro clínico de los pacientes y su consecuente mejora en la calidad de vida.

### **1.3. Pregunta de la Investigación**

¿Representa el trasplante fecal un cambio en el esquema terapéutico de la EII, proveyéndole al paciente una mejor calidad de vida y una disminución en la incidencia de complicaciones?

## **1.4. Objetivos**

### **1.4.1. Objetivo general.**

Analizar si el trasplante fecal podría ser una vía de tratamiento útil para pacientes con EII de 18 a 65 años en Costa Rica.

### **1.4.2. Objetivos específicos.**

- a. Caracterizar el procedimiento del trasplante fecal.
- b. Explicar la patogénesis de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa y el papel que juega el microbioma en la misma.
- c. Valorar los resultados obtenidos con la terapia habitual para enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, y aquellos obtenidos con la terapia de trasplante fecal.
- d. Determinar si es un procedimiento viable para el tratamiento de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa para Costa Rica

## 1.5. Justificación

El trasplante fecal en EE.UU. ha sido estudiado para diversas patologías, incluyendo la EC y CUCI, y sus resultados señalan que hay una buena respuesta a esta terapia. En Costa Rica el comportamiento de la EII es similar al de los americanos, probablemente asociado a la adopción de los costarricenses a la dieta y estilo de vida estadounidenses.

Es de suma importancia evaluar nuevas terapias para estas patologías, ya que se considera que el tratamiento actual de la Enfermedad de Crohn y CUCI no cumple en su totalidad con la remisión de los síntomas de los pacientes. Por esta razón, se requiere la realización de investigaciones en búsqueda de alternativas de tratamiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes, y que asocien menos efectos secundarios que el tratamiento actual.

No se pretende determinar el trasplante fecal como primera línea de tratamiento para estas afecciones, pero sí como un complemento de la terapia actual. Sería un error catalogar el trasplante fecal como arcaico, porque hay evidencia que expone resultados alentadores para la incorporación del mismo en el tratamiento de la EII. Además de ser posiblemente un tratamiento viable para Costa Rica, sería una opción económica que estaría al alcance de los pacientes, y probablemente disminuiría los costos del tratamiento de estos trastornos, al requerir menos intervenciones quirúrgicas o farmacológicas, al mantener al paciente por más tiempo en remisión.

¿Vendría el trasplante fecal a solucionar ciertas deficiencias del tratamiento actual de la enfermedad de CUCI y Crohn en Costa Rica?

## 1.6. Proyecciones

- ✓ La revisión bibliográfica contribuye en introducir un nuevo esquema de tratamiento para brindarles una mejor calidad de vida a estos pacientes.
- ✓ De tener resultados positivos, probablemente se podrán reducir el número de intervenciones quirúrgicas y endoscópicas.
- ✓ Al hacer investigación en el país sobre esta terapia, abriría también la posibilidad de utilizar este procedimiento para otros trastornos como Diabetes Mellitus tipo 2, obesidad, esclerosis múltiple, entre otros.

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO TEÓRICO

#### 2.1. Antecedentes históricos.

El trasplante fecal fue documentado por primera vez en la China del siglo IV; era conocido como «sopa amarilla». Ha sido usado por más de 100 años en la medicina veterinaria y utilizada regularmente por décadas en muchos países como primera línea de defensa o tratamiento de elección para *C. difficile*. Es costumbre en muchas áreas del mundo alimentar a los recién nacidos con una pequeña porción de heces de la madre para proveer de una población inmediata de buenas bacterias; de esta manera, se ocasiona un arranque del sistema inmunológico del bebé (Núñez, M., Cebado, M., Contreras, B., 2017).

Ianiro *et al.* expresan que la primera descripción del uso del trasplante fecal en EII se dio en 1989, cuando Justin D Bennet sufría de una colitis ulcerosa, quien se autoadministró una infusión fecal de una persona sana. Bennet tenía una colitis ulcerosa activa, severa, confirmada por endoscopia e histología, y refractaria a esteroides y salicilatos por siete años. El trasplante fecal lo realizó con un gran volumen de retención de enemas, y generó resultados sorprendentes: él se mantuvo libre de síntomas por seis meses posteriormente al procedimiento, y una biopsia de la mucosa intestinal reveló solo signos de inflamación crónica, pero no aguda. (2014)

Resultan impresionantes los resultados que obtuvo Justin D Bennet al tratar su colitis ulcerosa con el trasplante fecal. El simple hecho de pensar que una persona que sufre hoy esta enfermedad y que obtuviera los mismos resultados, sería algo que impactaría de manera sumamente positiva la calidad de vida del paciente. El trasplante fecal tiene mucha historia a nivel mundial, y las primeras descripciones que se dieron del procedimiento, detallaban muy buenos resultados, pero hay siempre que tomar en cuenta que eran descripciones aisladas. Sería interesante investigar acerca del microbioma de aquellas personas, quienes forman parte de las culturas que acostumbran a alimentar a los bebés con heces de sus madres, y valorar los cambios y diferencias de esos pacientes, en comparación con otros que no practican esas costumbres.

#### 2.2. Antecedentes internacionales.

Los estudios en humanos han sugerido que la manipulación en edades tempranas de la microbiota intestinal, principalmente por antibióticos, está asociada a

un aumento de susceptibilidad a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). A su vez, reportes de análisis de casos demuestran que una exposición temprana a antibiótico sí aumenta el riesgo de tener EII más adelante en sus vidas. (Weingarden y Vaughn, 2017)

Interesantemente, este riesgo parece ser mayor en el primer año de vida. De manera similar, otro estudio notó que enfermedades infecciosas en edades tempranas, incluyendo gastroenteritis e infecciones respiratorias, son protectoras para el desarrollo de EII. Mientras que las asociaciones son convincentes, se mantiene poco claro si estos cambios en microbiota son causales de EII. Sin embargo, en general, parece ser que las exposiciones a edades tempranas a microbios en ratones y humanos influyen en el desarrollo del sistema inmune intestinal de tal manera que promueve o protege el desarrollo de la EII (Weingarden y Vaughn, 2017).

Es claro que la microbiota juega un papel importante en la patogénesis de estas enfermedades, pero realmente se desconoce aún exactamente qué bacterias actúan o no en la fisiopatología de la EII. Es sumamente importante conocer los factores de riesgo que predisponen a los cambios negativos de la microbiota, que exponen a los pacientes a sufrir de estas enfermedades; entre ellos se encuentran la toma de antibióticos en edades tempranas, especialmente en el primer año de vida. Además, al estar la microbiota asociada directamente con la inmunidad del paciente, se ha correlacionado con que el exponerse a infecciones, no solo intestinales sino que también respiratorias, pueden ser protectoras ante la EII.

La EII es un trastorno gastrointestinal que afectan aproximadamente de 10-15 % de población mundial, caracterizado por dolor abdominal crónico y alteración de los hábitos intestinales. Aunque la patofisiología de la EII permanece desconocida en gran parte, hay evidencia que está surgiendo que sugiere que hay factores como hábitos alimenticios, antibióticos, género, como también eventos psicosociales, que pueden desencadenar a pacientes genéticamente susceptibles. En años recientes, se reconoció un importante papel de la microbiota intestinal en la EII. (Sunkura, Rawla, Ofusu y Gaduputi, 2018).

Fisher (2019) manifiesta que los efectos adversos más comunes son náuseas, inflamación, aumento del número de movimientos intestinales y fiebre de bajo grado.

Estos efectos secundarios no requieren de tratamiento y normalmente desaparecen en una semana. Tiene mejor resultado cuando se inicia en etapas tempranas de la EII que presentan una inflamación leve. El hecho de restablecer la microbiota en etapas tempranas de la enfermedad con síntomas leves probablemente mejore la posibilidad de lograr la remisión.

Es sorprendente la cantidad de individuos afectados por esta enfermedad a nivel mundial. Hay ciertos factores de riesgo modificables como alimentación, toma de antibióticos y eventos psicosociales, en los que puede provocar la enfermedad en personas que estén genéticamente predispuestas. Los efectos adversos suelen ser bastante inocuos, incluyendo inflamación, náuseas, aumento de movimientos intestinales, fiebre de bajo grado; la ventaja es que normalmente no requieren tratamiento y revierten en alrededor de una semana. Se han visto mejores resultados en aquellos pacientes que están iniciando con la enfermedad, y los niveles de inflamación no son tan graves.

Amaratunga, Barnes, Fisher, Kassan y Allegretti (2017) afirman que un problema único con el uso del trasplante fecal en pacientes con EII es el riesgo de empeoramiento. A pesar de los datos emergentes sobre el trasplante fecal en pacientes con EII, el porcentaje de EII empeorada aún no se conoce. En comparación con el rango de empeoramiento en EII posterior al trasplante fecal depende de dónde se realice, y se ha visualizado que empeoran más cuando se realizan trasplantes fecales en la ruta gastrointestinal inferior, en comparación con la vía nasogástrica o endoscopia superior.

Los resultados son variables. Anteriormente se vio que los efectos del trasplante fecal fueron mínimos; sin embargo, otros estudios clínicos apuntan a que los pacientes con EII pueden sufrir una decaída en sus síntomas y empeorar su cuadro clínico. Más adelante, en el trabajo de investigación, se mencionarán las diferentes vías de administración para realizar un trasplante fecal, pero es interesante que los resultados positivos varían según la vía de entrada; por ejemplo, se ha visto un empeoramiento con la ruta gastrointestinal que con la nasogástrica o endoscopia superior.

Syal, Kashani y Shih (2018) indican que, desde la perspectiva del paciente, una encuesta realizada por Kahn *et al.* demostró que los pacientes con CUCI fueron muy receptivos al trasplante fecal, y el fallo de la terapia convencional fue una de las tres principales razones para considerar el trasplante fecal. Pacientes con la enfermedad más severa estuvieron más anuentes a someterse al trasplante fecal, pero sorprendentemente, el 36% de los pacientes en remisión también estuvieron abiertos a considerarlo como opción terapéutica.

A pesar de los diferentes resultados en los estudios clínicos, se ha visto que los pacientes se encuentran muy anuentes a recibir el trasplante fecal como terapia para su enfermedad, principalmente porque la terapia convencional no les brinda resultados positivos. Se determinó, incluso, que pacientes que se encuentran en remisión están a favor de realizarse este tratamiento.

Brooke, Vatanen, Cutfield, y O`Sullivan (2019) afirman textualmente:

[...] como no existen dos microbiomas que sean idénticos, la definición de lo que comprende un microbioma sano permanece poco claro. A pesar de esto, generalmente es aceptado tener una comunidad estable y diversa que se correlaciona a un estado intestinal sano. Una alteración de la microbiota que está asociado con resultados funcionales negativos sobre la fisiología intestinal, como la inflamación localizada o el proceso de metabolismo perturbado, se conoce como disbiosis intestinal. Típicamente, la disbiosis intestinal se caracteriza por una diversidad microbiana disminuida”. (p. 9)

La microbiota es un conjunto de bacterias que resulta ser muy difícil de estudiar, principalmente porque no hay una microbiota que sea idéntica a otra. Por esta razón, una alteración en la microbiota de una persona puede ser perjudicial para esa persona en específico, pero para otra no representaría ningún riesgo para generarle ningún tipo de enfermedad. Se toma como microbiota saludable aquella que no presenta cambios importantes en su composición, o que de presentarlos no repercute sobre la salud del paciente.

Levy y Allegretti (2019) determinan que la generación de protocolos para la administración del trasplante fecal en pacientes con EII y la generación de estudios se realiza con métodos no estandarizados. La ruta del trasplante fecal es una importante consideración, ya que puede impactar los resultados. El trasplante fecal por medio de colonoscopia permite la inoculación directa de la donación de heces al área afectada, solo que presenta el inherente riesgo de endoscopia. La administración por el tracto gastrointestinal superior (nasogástrico, nasoduodenal o nasoyeyunal) puede no ser la vía ideal en EII, porque entrega las heces lejos de la porción inflamada del intestino, y podría ser impactada por secreciones intestinales proximales, pero podría ser más segura en pacientes frágiles que no son candidatos para endoscopia. Es importante que los pacientes se mantengan en posición vertical por al menos 4 horas posterior a la infusión gastrointestinal superior para disminuir el riesgo de aspiración.

Llama poderosamente la atención el hecho de que los diferentes autores se contradicen, ya que al ser diferentes los protocolos, no logran establecer resultados similares. Por ejemplo, anteriormente uno de los autores hizo referencia a que la vía gástrica superior había tenido mejores resultados que la intestinal. Sin embargo, Allegretti y Levy (2019) mencionan que este mecanismo de administración no es el más adecuado, porque no permite que se inocule directamente el trasplante fecal sobre el área afectada, pero sí lo toma como alternativa para los pacientes que se encuentran en estados más frágiles.

Lane, Zisman y Suskind (2017) manifiestan que en un metaanálisis reciente se observó que la exposición a antibióticos durante la infancia se mostró que está asociado a un aumento en el riesgo de sufrir EC, pero no CU. Ambos datos sugieren que la infancia y la exposición a antibióticos puede resultar en efectos sostenidos y perjudiciales en el microbioma intestinal, y podría contribuir a la patogénesis de la EII.

Se mencionó previamente que el único uso del trasplante fecal en Costa Rica es para el tratamiento de la infección por *C. difficile* que no responde a tratamiento. Sin embargo, se ha observado que el amplio uso de antibióticos predispone a los pacientes a presentar esta infección, y que además sea refractaria a su respectivo tratamiento con los mismos. Entonces se puede concluir que se genera un daño a la microbiota intestinal en este caso, tanto por el uso previo como por el tratamiento actual contra la bacteria con antibioticoterapia. Esto predispone directamente a los pacientes a padecer de EII, más en aquellos que hicieron uso de antibióticos en edades tempranas.

Distrutti, Monaldi, Ricci y Fioruci (2016) expresan que el trasplante fecal es una técnica fácil que requiere de un donador sano (normalmente un familiar del paciente o un donador anónimo), sin factores de riesgo por trastornos transmisibles o algún problema que altere la composición celular, particularmente previo al uso de antibiótico. El “FMT Working Group” ha publicado recientemente las guías para escoger el donador de materia fecal, los criterios y exámenes previos. Los pasos para un adecuado tratamiento incluyen la dilución en solución salina, homogenización y filtración, mientras que la ruta de administración puede ser nasoduodenal, transcolonoscópica o por enema. La administración por vía nasoduodenal es el método que menos favorece a los pacientes. La colonoscopia permite la evaluación directa de la mucosa intestinal, y determinar la severidad de la enfermedad y la exclusión de una patología coexistente. La administración por enema es efectiva, barata y segura, que conlleva a menos costos institucionales y de procesos.

El trasplante de materia fecal es sumamente sencillo de preparar y administrar, pero como todo procedimiento, requiere de varios exámenes previos para asegurarle al paciente que el trasplante no le va a generar ninguna enfermedad transmisible. Una vez valorado el donante, y verificado que no tuvo uso de antibióticos reciente, se le puede administrar al paciente. Cada una de las vías de administración ha tenido resultados diversos; sin embargo, se ha visto que la vía por enema podría ser una posibilidad económica y efectiva. Siempre se busca un donador que sea familiar del paciente que se encuentre sano, pero en caso de que el paciente no cuente con él se puede realizar con una donación anónima (Ramal, Zakhia, Ofosu, Ofori y Reddy, 2018).

El microbioma tiene la capacidad de sobrevivir en temperaturas frías, por lo que sería una posibilidad congelarlas, y Costello *et al.* mencionan que mantiene su integridad hasta por seis meses, por lo cual se podría incluso realizar un banco de heces, que provea la materia fecal para aquellos pacientes que no cuentan con ningún familiar que les pueda o desea ayudar para su realización. Sería interesante valorar esta opción a nivel nacional, y contar con el proyecto de bancos de heces para la administración de heces en pacientes que así se les indique, lo cual también disminuiría la espera del período de tamizaje de donadores.

El trasplante fecal es una terapia que evoluciona rápidamente. La vía estándar por enema, colonoscopia o nasoduodenal puede ser obsoleta pronto. Un número creciente de médicos, banco de heces y compañías farmacéuticas han creado cada uno pastillas basadas de microbiota, que están actualmente en estudios clínicos por un número de diferentes condiciones, incluyendo la EII. Se espera que estos esfuerzos conlleven el refinamiento de las heces, y que pueda tener un efecto beneficioso en EII y otros trastornos. Por el momento se están mejorando los tratamientos para establecer un microbioma que calza para todos a tratamientos microbiales individualizados. Si bien presentan un futuro prometedor, en este momento no hay suficientes datos para apoyar una rutina de trasplante fecal para EII (López y Grinspan, 2016).

Esta terapia ha ido evolucionando poco a poco, y con los avances en tecnologías y salud su vía de administración también se ha ido modificando. Uno de los principales avances que se han generado es el de las pastillas basadas de microbiota, que se encuentra aún en estudio. Sin embargo, de tener buenos resultados, revolucionaría el trasplante fecal, y probablemente aumentaría la aceptación de los pacientes y profesionales de la salud. Probablemente este medio de administración sea mayormente aceptado por los

pacientes, pero aún queda indeterminado si su efecto fuese igual de efectivo, en comparación con trasplante de heces frescas o congeladas.

### 2.3. Antecedentes nacionales.

Según datos brindados por el comité de infecciones intrahospitalarias del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, sobre la experiencia con el trasplante de microbiota, se documentó una tasa de curación mediante la infusión por sonda nasogástrica del 70% y una del 54% con enemas de retención. En los casos donde se presentó recaída y se recurrió a un segundo trasplante de heces, la tasa de curación fue de del 100%. Al comparar estos datos con la literatura, se documenta en adultos mayores tasas de curación inferior a la eficacia en este centro, sin embargo, al realizar un segundo trasplante, la evolución es mucho más favorable (Estrada, 2016, p. 42).

El documento corresponde a una tesis realizada por una estudiante de posgrado en geriatría de la Universidad de Costa Rica. Este es el único antecedente encontrado sobre el uso de trasplante fecal en el país; no obstante, resultan muy alentadores los resultados sumamente beneficiosos ante la presencia de infecciones. Actualmente no existen registros sobre su uso para el tratamiento de EC o CU en Costa Rica.

Tabla 1 Antecedentes Nacionales e Internacionales

Documento de consulta	Autor(es)	Año	Publicación/título	Datos de referencia	Relación con el tema
Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.	Brooke, W., Vatanen, T., Cutfield, W., O'Sullivan, J.	2019	The super-donor phenomenon in fecal microbiota transplantation.	Super donor phenomenon in FMT.	Menciona sobre las características de los donantes.
Revista Gastroenterology & Hepatology.	Fisher, M.	2019	Recent research on fecal microbiota transplantation in	Fecal microbiota treatment	Porque es una investigación reciente sobre

			inflammatory bowel disease patients.	inflammatory bowel disease.	trasplante fecal para tratamiento con EII.
Therapeutic advances in gastroenterology.	Levy, A., Alegretti, J.	2019	Insights into the role of fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease.	Role of FMT for inflammatory disease.	Menciona trasplante fecal y EII.
Annals of Gastroenterology	Ramal, D., Zakhia, K., Ofosu, A., Ofori, E., Reddy, M.	2018	Fecal microbiota transplantation: donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost effectiveness.	Métodos de trasplante. Costos.	Habla sobre donador, fresco o congelado, y costos.
J Inflamm Res	Sunkura, T., Rawla, P., Ofosu, A., Gaduputi, V.	2018	Fecal microbiota transplant – a new frontier in inflammatory disease.		
The American Journal of Medicine.	Syal, G., Kashani, A., Shih, D.	2018	Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: a primer for internists.	Inflammatory disease. Fecal. Microbiota.	Da un enfoque integral de la enfermedad y su tratamiento.
Journal Gut Microbes.	Amaratunga, T., Barnes, E., Fisher, M., Kassan, Z., Anegretti, J.	2017	The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation systematic review and meta-analysis.	Inflammatory bowel disease flares after microbiota transplantation.	Habla sobre los efectos negativos en la EII por el trasplante fecal.

Journal of the American Medical Association.	Kao, D. <i>et al.</i>	2017	Effect of oral capsule vs. Colonoscopy delivered fecal microbiota transplantation on recurrent clostridium difficile infection.	Cápsula microbiota. Trasplante con colonoscopia.	Habla sobre los diferentes métodos de administración del trasplante.
Journal of Inflammation Research.	Lane, E., Zisman, T., Suskind, D.	2017	The microbiota in inflammatory disease: current and therapeutic insight.	Microbiota in IBD therapeutic insight.	Habla sobre el tratamiento actual de la EII.
An Med (Mex).	Núñez, M., Cebado, M, Contreras, B.	2017	Trasplante de microbiota fecal: protocolo de estandarización para la selección de donantes.	Trasplante fecal Selección de donantes	Menciona protocolo de donantes.
Journal Gut Microbes.	Weingarden, A. Vaughn, B.	2017	Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation and inflammatory bowel disease.	Intestinal microbiota. Fecal microbiota transplantation. Inflammatory bowel disease.	Menciona microbiota intestinal, trasplante fecal, EII.
World Journal of Gastroenterology.	Distrutti, E., Monaldi, L, Ricci, P., Fiorucci, S.	2016	Gut microbiota role in irritable bowel syndrome. New Therapeutic strategies.	Gut microbiota. Irritable bowel disease.	Explica el papel de microbiota en EII.
Universidad de Costa Rica.	Estrada, S.	2016	Revisión bibliográfica de	Tesis sobre microbiota	Tratamiento con trasplante fecal para

			trasplante de microbiota en pacientes con Clostridium Difficile.	fecal en Costa Rica.	tratamiento de infección por Clostridium difficile.
Gastroenterology & Hepatology.	López, J., Grinspan, A.	2016	Fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease.	Microbiota transplantation for IBD.	Menciona trasplante fecal en EII.
Medicine Journal.	Ianiro, G., Bibbò, S., Scaldaferri, F., Gasbamini, A., Cammarota, G.	2014	Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: beyond the excitement.	Fecal transplantation.	Habla sobre el papel de microbiota en patogénesis de la EII.

Nota: Elaboración propia (2021)

## 2.4. Anatomía de tracto gastrointestinal

### Generalidades

Es necesario conocer la anatomía y fisiología para poder establecer dónde puede ejercer su función el trasplante fecal. Dentro del sistema digestivo se incluye boca, seguida por esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso, recto y ano. De igual manera se encuentran el hígado, el páncreas y la vesícula biliar, los cuales no se describirán, ya que para efectos de este trabajo no se ven involucrados. Al tener ya descritos los órganos correspondientes, es indispensable reconocer sus características y funciones, principalmente del intestino grueso, que es el principal afectado por la EII.

El tracto gastrointestinal puede dividirse en tres porciones:

- Porción proximal: conformada por boca, esófago y estómago. En conjunto funcionan como fuente de ingreso y receptáculo, donde tienen lugar los procesos digestivos iniciales.

- Porción intermedia: duodeno, yeyuno e íleon, siendo el sitio donde se llevan a cabo la mayoría de procesos de digestión y absorción.
- Segmento distal: ciego, colon y recto, que cumplen con la función de canal de almacenamiento y una posterior eliminación eficiente de los desechos.

El sistema gastrointestinal da inicio en la boca, la encargada de triturar los alimentos y convertirlos en bolo alimenticio. Este viaja a través de esófago, que es una estructura tubular muscular, de unos 25 cm de largo y 2 cm de diámetro, transportando los alimentos hacia el estómago que se encuentra entre el esófago e intestino delgado, y tiene una capacidad para almacenar entre 2 a 3 L de comida. Dentro de su función especializada está la acumulación de alimentos que provienen del esófago, y estos se someten a una preparación química y mecánica. Sus funciones principales incluyen la digestión enzimática de los alimentos, y posteriormente darle paso al duodeno.

El duodeno corresponde a la porción inicial, de menor longitud y fija del intestino delgado, que mide alrededor de 20 a 25 cm, y sigue su curso en forma de C rodeando el páncreas. Posteriormente le siguen el yeyuno e íleon, que en conjunto miden 6 a 7 m de largo, que representan la segunda y tercera porción del intestino en una ubicación intraperitoneal. El íleon termina con la unión ileocecal, que es una estructura de gran importancia, porque permite que el contenido del colon permanezca en colon y no pueda devolverse hacia el intestino delgado. Esta función es de gran importancia, porque impide el paso de las bacterias hacia el intestino delgado.

El ciego es la primera porción del intestino grueso, posee una forma de saco, con una longitud y anchura de 7.5 cm, ubicado en cuadrante inferior derecho en fosa iliaca. En esta región posee un pequeño divertículo intestinal, con una longitud de 10 cm llamada apéndice vermiforme. Seguidamente del ciego continúa el colon rodeando al intestino delgado, el cual consta de cuatro porciones: ascendente, transverso, descendente y sigmoides.

- Colon ascendente: representa la segunda porción del intestino grueso, es más angosto que el ciego.
- Colon transverso: consiste en la tercera porción del colon, es grande y móvil, atravesando el abdomen en de derecha a izquierda.
- Colon descendente: reside entre la flexura cólica izquierda y fosa ilíaca izquierda precedido de colon sigmoides, el cual es el encargado de unir el colon descendente con el recto.

- Recto: es la parte terminal fija del intestino grueso, e inferiormente le sigue el conducto anal, para finalizar el manejo de los desechos del tracto gastrointestinal (Moore, 2018).

Figura 1 Anatomía del tracto gastrointestinal



Nota: Tomado de Anatomía con orientación clínica (Moore, 2018)

### Fisiología del tracto gastrointestinal

El aparato digestivo es un conjunto de órganos, asociado a glándulas encargadas de recibir, descomponer y absorber los alimentos y los líquidos. Las distintas partes del sistema son especializadas para realizar las diversas funciones: ingestión, digestión, absorción y excreción. Conforme se va dando el proceso, los alimentos van avanzando a lo largo del tubo digestivo, por acciones conjuntas de gravedad y de peristaltismo.

El peristaltismo consiste en la contracción sincrónica de la musculatura lisa del intestino, tanto delgado como en el colon. Los alimentos, mediante la combinación de la contracción muscular de una zona y la relajación de la siguiente permiten el paso del bolo alimenticio. Varios esfínteres evitan el retroceso del alimento, el retorno del contenido digestivo hacia la boca o esófago. Los reflejos que actúan entre las distintas partes del tubo digestivo, junto a factores hormonales y neuronales, son los determinantes del movimiento de los alimentos dentro del tracto digestivo (Villarejo, 2014).

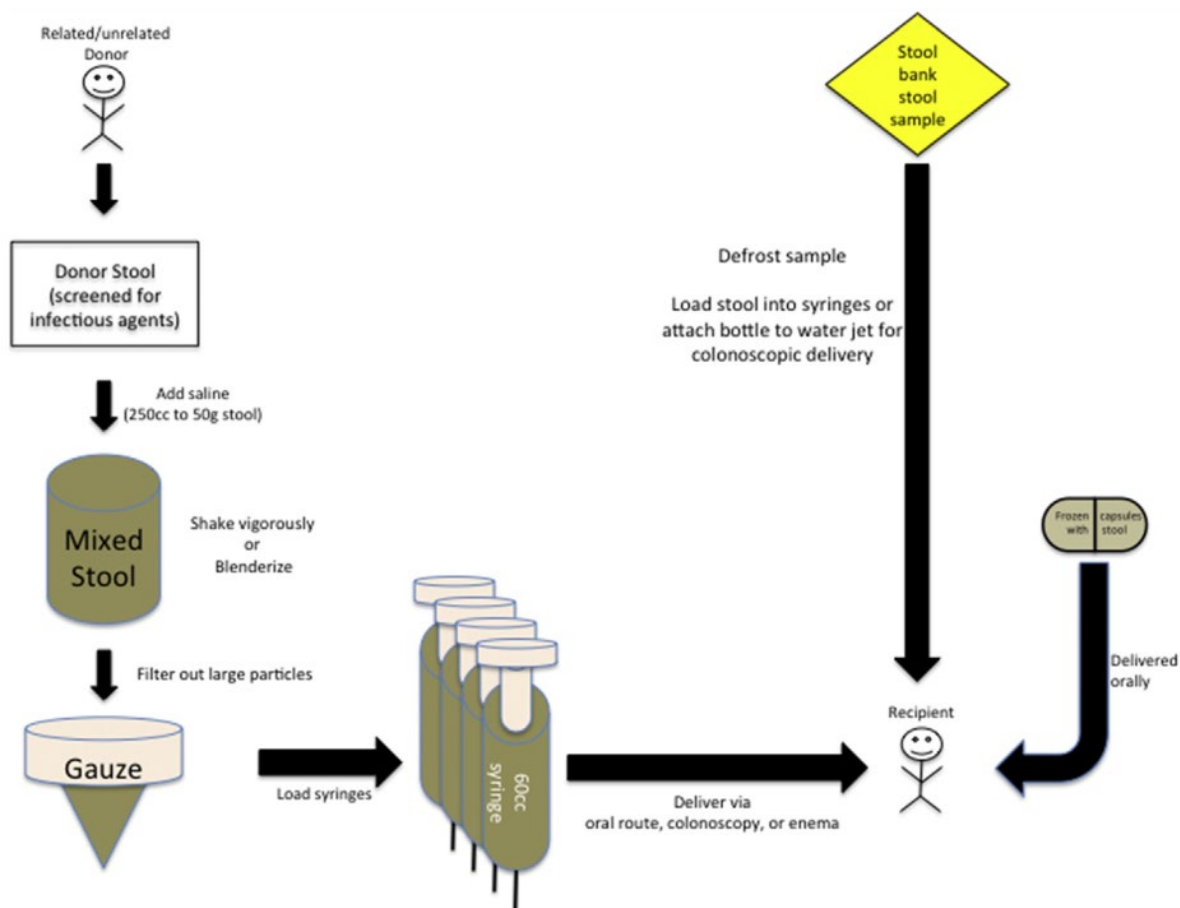
Porth (2019) describe la fisiología del tracto digestivo como:

[...] las principales funciones histológicas del sistema gastrointestinal consisten en digerir los alimentos y absorber los nutrientes para permitir su ingreso al torrente sanguíneo; las lleva a cabo gracias a la motilidad, secreción, digestión y absorción. En el tubo digestivo, los alimentos y otros materiales se desplazan con lentitud a lo largo de sus estructuras, al tiempo que se degradan de manera sistemática hasta obtenerse iones y moléculas que el organismo puede absorber. (p. 2120)

## **2.5 Características del procedimiento del trasplante fecal**

Núñez, López y Contreras (2017) definen el trasplante fecal como: “un procedimiento en el cual la materia fecal (heces) es recolectada de un donador seleccionado, mezclada en solución salina u otra sustancia, tamizada y colocada en un paciente vía colonoscopia, endoscopia, sigmoidoscopia o enema” (p.117)

Figura 2 Proceso del trasplante fecal



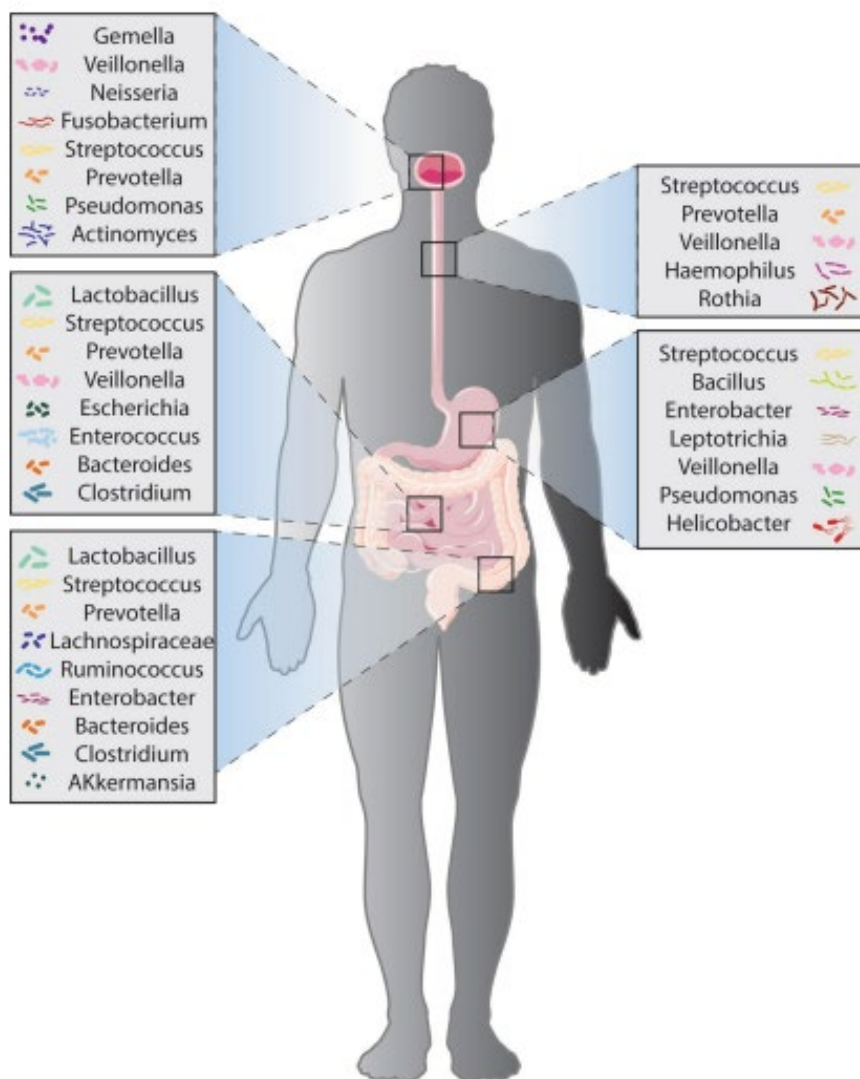
Nota: Tomado de Fecal Microbiota Transplantation. (2017)

Vindigni y Surawicz (2017) exponen, en la figura 2, el proceso por el cual se inicia el procedimiento del trasplante fecal. Se toma un donador, quien puede ser un familiar o un individuo que no esté relacionado con el paciente. Una vez que se realiza el tamizaje necesario previo a la administración del mismo, se mezclan las heces con solución salina en una proporción 250 ml por cada 50 g de heces. Posteriormente, se cargan las jeringas para iniciar el proceso de administración, el cual puede consistir en procesos endoscópicos, enema u otras vías de administración. También hacen mención de las cápsulas de materia fecal que se administran por vía oral, y especifican que con las heces congeladas el procedimiento prácticamente es el mismo, con la diferencia de que se deben descongelar las heces para poder realizar la mezcla con la solución salina.

Dentro del tracto gastrointestinal se han descrito dos principales poblaciones de microorganismos: *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, con variaciones en sus proporciones desde el

esófago hasta el recto. Por ejemplo, las porciones altas del tracto gastrointestinal son relativamente escasas en microbiota; sin embargo, el género *Streptococcus* parece ser el dominante en el esófago distal, el duodeno y el yeyuno, mientras que *Helicobacter* es el género dominante en el estómago, y finalmente los *phyla*, que predominantemente habitan el intestino grueso, son *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Es el intestino grueso la microbiota muestra su mayor densidad y desarrolla parte de sus beneficios funcionales, como inhibir el crecimiento de microorganismos potencialmente dañinos, contribuir al desarrollo adecuado del sistema inmunitario y promover la absorción de nutrientes y la síntesis de vitaminas (García Esquivel Nohemy, 2020).

Figura 3 Microbioma gastrointestinal humano



Nota: Tomado de Healthy human gastrointestinal microbiome: composition and function after a decade of exploration.

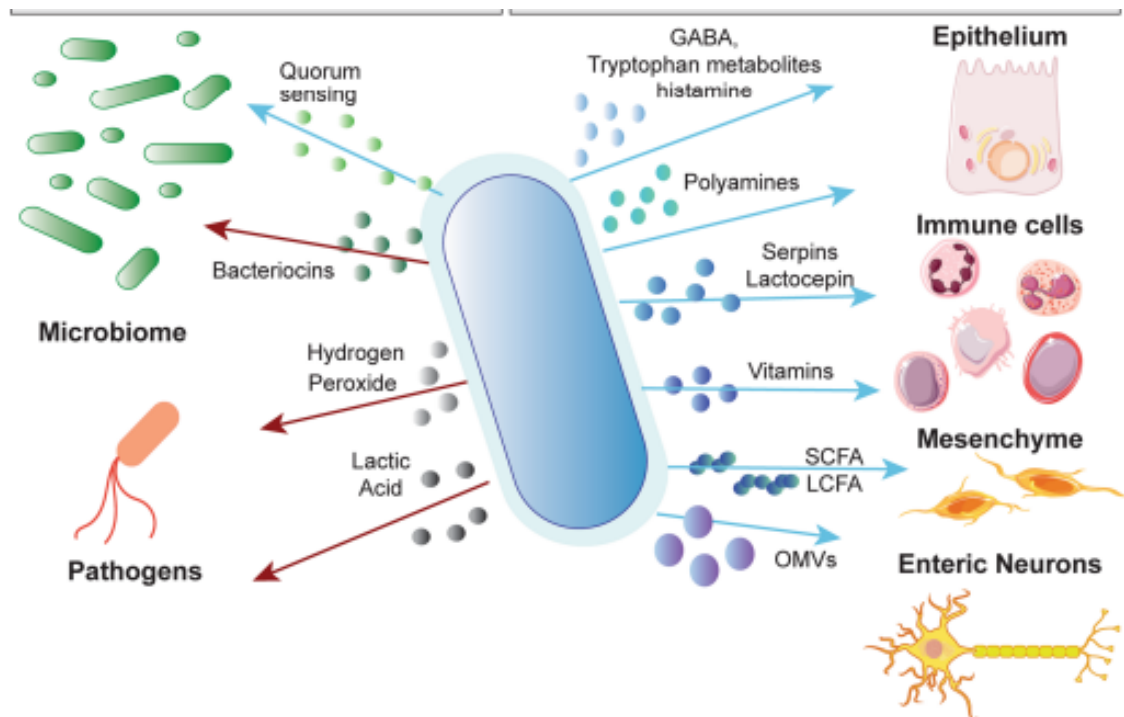
Sin embargo, para el trasplante fecal es necesario conocer acerca de la microbiota “normal” de pacientes sanos. Hay que recordar que se considera la microbiota sana a aquella que se encuentra estable, ya que en el momento en el que se encuentra un desbalance (disbiosis) es cuando se predispone a la persona a padecer de alguna enfermedad. Es interesante que se ha asociado la abundancia de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* como indicador de un microbioma saludable (Levy y Alegretti, 2019). Es conocido que en el intestino se encuentran millones de bacterias que lo colonizan, para prevenir el sobrecrecimiento o la invasión de bacterias como la *Salmonella*, *E. Coli*, *C. difficile* y *Shigella*, que son patógenas y amenazan la salud del paciente.

La microbiota intestinal es determinada por múltiples factores. En los niños la lactancia materna provoca una colonización bacteriana con predominio de *Bifidobacterium spp.* y *Bacteroides*, por lo que es un gran determinante de la microbiota del niño y sus efectos en el sistema inmune y gastrointestinal. Durante la adolescencia se le suman las bacterias *Bifidobacterium ssp.*, *Faecalibacterium spp.*, y familias de *Lachnospiraceae*. En adultos, el microbioma no sufre tantos cambios, y permanece más estable y cambia principalmente a raíz del ambiente y en menor medida por genética; por esta razón es que alteraciones en el microbioma se han asociado a enfermedades (Ruan, Engevik, Spinler y Versalovic, 2020).

Se acuña el término disbiosis para los cambios que sufre el microbioma; estos cambios van de la mano con el estilo de vida de los pacientes y toman en cuenta factores como: dieta, exposición a antibióticos, status socioeconómico, e incluso geografía. Sin embargo, no se ha logrado determinar si el cambio que sufre la microbiota es una causa o consecuencia de la enfermedad, pero sí es una realidad que estos cambios que sufre conllevan a una alteración del epitelio y consecuente enfermedad (Ruan *et al.*, 2020).

Una microbiota saludable es aquella que tiene facultades y funciones metabólicas y no aquella que tiene una estructura específica. Diferentes estudios han intentado determinar cuáles son los microorganismos que deben encontrarse en el colon para poder considerarlo saludable; sin embargo, esto no es una tarea sencilla. Se parte de una estructura básica de bacterias que incluyen *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Alistipes*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Roseburia*, y *Blautia*; con *Faecalibacterium prausnitzii*, *Oscillospira guillermondii* y *Ruminococcus obeum* (Ruan *et al.*, 2020).

Figura 4 Metabolitos microbiales y sus funciones



Nota: Tomado de Healthy Human gastrointestinal microbiome: composition and function after a decade of exploration.

El microbioma es capaz de modular el reino interno que se refiere a la relación microbio-microbio, o externo que modula la relación microbio-huésped. La figura 4 expone los diversos productos del microbioma, donde produce bacteriocinas, peróxido de hidrógeno y ácido láctico, para así proteger al microbioma y tener una línea de defensa más contra los patógenos. Además, producen GABA (ácido gammaaminobutírico), metabolitos de triptófano, histaminas, poliaminas, serpinas, lactocepinas, vitaminas, ácidos grasos de corta y larga cadena, así como vesículas de membrana externa. Todas estas actúan sobre el epitelio humano, células inmunes, mesénquima y neuronas entéricas (Ruan *et al.*, 2020).

En la EII lo que sucede es que hay una disrupción de la pared intestinal y hay una activación del sistema inmune; esta combinación genera que el sistema inmune reaccione ante las bacterias comensales que viven en el colon. Se ha logrado asociar que las áreas de mayor afectación por EII son aquellas áreas del tracto gastrointestinal con mayor densidad de bacterias, por lo cual el íleo distal y el ciego suelen ser áreas bastante afectadas. Además, se ha determinado que en la EII aumenta la concentración de *Ruminococcus gnavus* (Ruan *et al.*, 2020).

Con respecto al trasplante fecal en Costa Rica, este se realiza de la misma manera, pero únicamente para el tratamiento de *C. difficile*. Según la CCSS (2017), este procedimiento se realiza en el Hospital Raúl Blanco Cervantes (Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología), al tomar las heces de personas sanas que pueden ser de familiares, amigos o vecinos de los pacientes, y la materia fecal se somete a diversas pruebas, para luego mezclarla con suero fisiológico, para introducirlas en el paciente. Es importante destacar que este procedimiento se realiza en el país únicamente por sonda nasogástrica y enema de retención, ya que aún no se cuenta con tabletas de microbiota, y en hospitales públicos aún no se incluye la endoscopia como vía de administración (Estrada, 2016).

En el año 2013, la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos), adjuntó a la lista de drogas en investigación y como un biológico a la materia fecal, y determinó que únicamente los profesionales de la salud que tienen un permiso específico de la institución pueden utilizar este tipo de terapia como tratamiento. Los protocolos aprobados por la FDA mencionan que se deben hacer tamizajes para enfermedades transmisibles como hepatitis y VIH, además se deben mezclar con solución salina. Por último, se filtra para quitar el material fibroso. Una vez en esta etapa, se puede recurrir a trasplantárselo al paciente, o bien mezclarlo con glicerol y congelarlo. De igual manera, también se aprobaron los protocolos para los encapsulados de microbiota (Sachs y Edelstein, 2015).

Al percatarse la FDA de los buenos resultados ante las infecciones por *C. difficile*, adelantó su aprobación para su uso, ya que se consideraba que los resultados fueron excepcionales, por lo que era justo publicar los resultados lo antes posible. El trasplante de materia fecal solventó un problema de salud importante, ante el aumento de casos de infección por *C. difficile* que no responde a tratamiento antibiótico. Como se aprobó como una droga, todos los pacientes que optaran por este tratamiento deben formar parte de un estudio clínico. La única indicación para la aplicación de la terapia fecal sin ser parte de un estudio es la infección por la bacteria previamente mencionada.

Si bien la FDA categorizó la materia fecal como una droga en investigación, su regulación no es sencilla, ya que no habrá dos microbiotas intestinales iguales, y aún no se determina cuáles son las variables aceptables o no para tomar en cuenta a un paciente como donador. Esto también dificulta la capacidad de establecer su inocuidad, porque la población microbiana ya le confiere una heterogeneidad difícil de medir.

Es necesario evaluar al paciente de manera integral; tomando esto en cuenta se puede asumir que las heces que se le trasplantan a un paciente por una infección por *C. difficile*, pueden no cumplir con las características necesarias para obtener resultados positivos para los pacientes con EII. En estudios realizados para evaluar si el trasplante fecal era útil para la EII, se percataron de que, si variaban a los donadores, los resultados eran negativos a diferencia de cuando se mantenían con un único donador (Fischer, 2019).

Según Syal, Kashani y Shih (2017), para el tratamiento de la EC se demostró que usarlo tanto de manera congelada o fresca resultaba ser eficaz; sin embargo, si se observa en general que si se congelan las bacterias se inhiben, por lo que se podría esperar que su efecto no sea el mismo. Es interesante, porque tomando esto en cuenta, lo más probable es que se comportara de esta manera en todos los trastornos, pero en CUCI se demostró en un estudio que se logra mayor porcentaje de remisión en los pacientes con quienes se usa la materia fecal congelada.

Hay una tercera manera de trasplantar la materia fecal, y es por un proceso donde se mantienen en un ambiente anaeróbico. Esto es importante, porque se ha visto que parte de las bacterias que traen beneficios a estos pacientes son anaerobias, por lo cual se ven beneficiadas al estar en este entorno. Entre las bacterias anaerobias más importantes que se han visualizado en las investigaciones está la *Faecalibacterium prausnitzii*, que es una bacteria anaerobia obligatoria (Syal *et al.*, 2017).

La diferencia de comportamiento podría relacionarse a las diferencias de afectación a la microbiota en las diferentes enfermedades. Es decir, según como se afecte la microbiota, según como se dé la disbiosis, así es como se puede provocar o promover la aparición de estos trastornos.

También son variables las vías de administración; entre ellas se encuentran: vía digestiva superior (nasogástrica, nasoduodenal, nasoyeyunal) o vía inferior (colonoscopia, enema). La vía inferior o intestinal se considera la más indicada para los pacientes con EII, porque al hacerla por endoscopia permite realizar el trasplante fecal en las áreas más afectadas, pero con el procedimiento conlleva a un riesgo mayor, dependiendo de la intensidad de la enfermedad. Aún se está valorando si el uso de cápsulas de materia fecal podría utilizarse para EII, pero si se establece que es efectivo, podría convertirse en la vía de elección para realizar el trasplante fecal, porque asocia menos riesgos (Levy y Alegretti, 2019).

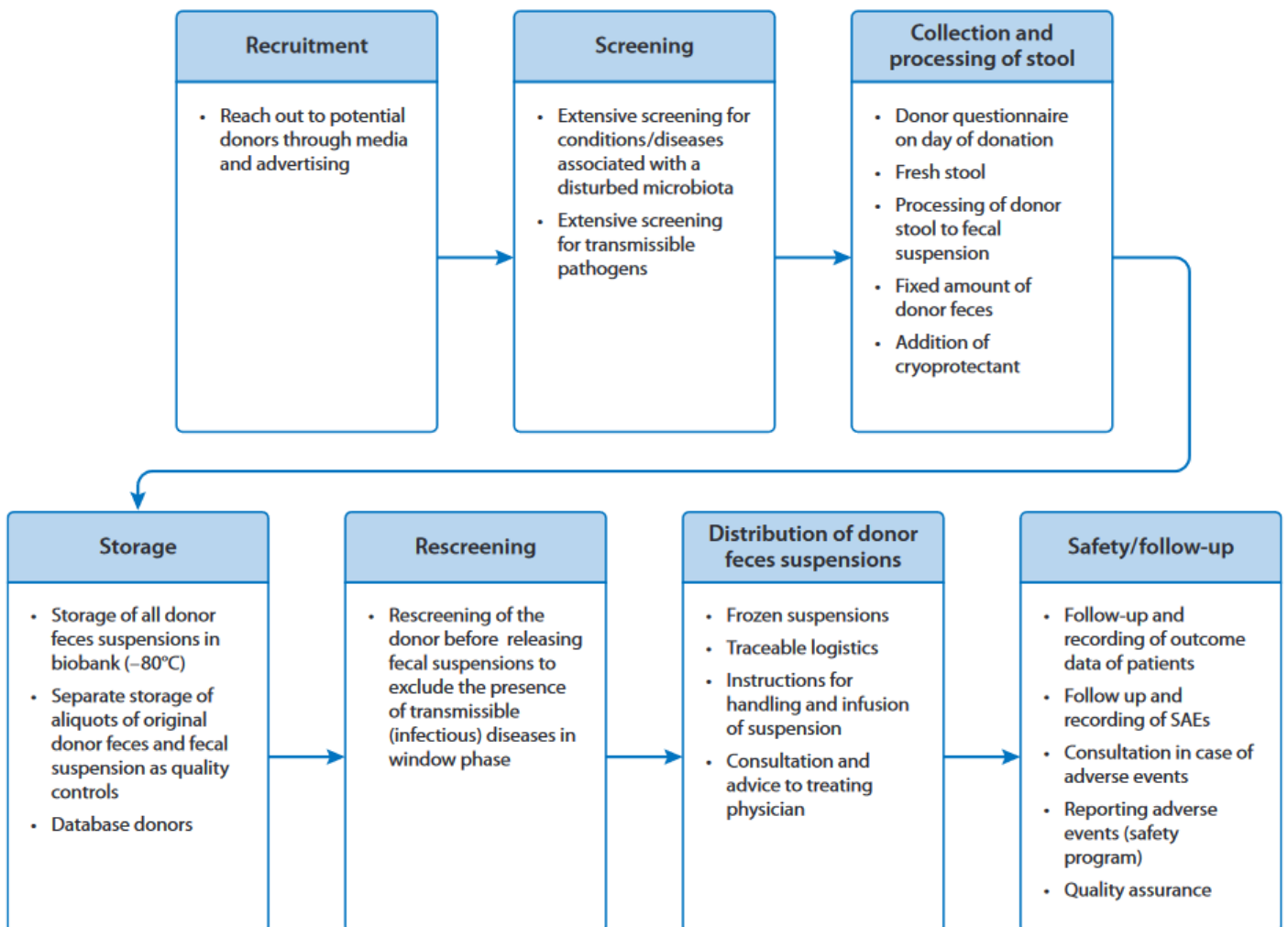
Con respecto a la cantidad de veces que se debe realizar el trasplante para considerarlo efectivo, solo se hace mención acerca del tratamiento de CU. Se ha observado que aquellos

pacientes que recibieron más de diez dosis sí logran entrar en remisión, y en un porcentaje inferior aquellos pacientes que recibieron menos de diez dosis de trasplante fecal (Levy y Alegretti, 2019).

Actualmente hay bancos de heces, aunque no en el país. Se debate en la actualidad acerca de si realmente es necesario que sea una persona relacionada por consanguinidad al paciente, porque se cree que, si una persona no se encuentra relacionada del todo con el paciente, puede proveer de mayor diversidad bacteriana a ese paciente, y de esta manera beneficiarlo más que si fuera un trasplante de un familiar. Otra de las variables, que se puede tomar en cuenta, es tomar la materia fecal de varios donantes, mezclarlos y administrarlos en el paciente. No se ha logrado demostrar que este último método presente mejores resultados, en comparación con aquellos que reciben materia de un solo donante. Hay poca información al respecto, porque la FDA ha prohibido los trasplantes de múltiples donadores (Levy y Alegretti, 2019).

Oijevaar, Terveer, Verspaget, Kuijper y Keller (2018) exponen en la figura 5 su propuesta para la preparación y mantenimiento de las heces en un banco de materia fecal. Lo principal es contar con donadores de materia fecal; posteriormente se les realiza el tamizaje principalmente en búsqueda de microorganismos altamente transmisibles, y la realización de un cuestionario para detectar conductas de riesgo, su estilo de vida o consumo previo de antibióticos. Se debe indagar también por antecedentes heredofamiliares o patologías que presenten ellos. El almacenamiento de las heces se hace poniendo las heces en suspensiones y colocándolas a una temperatura de -80 grados centígrados. De igual manera, se toman muestras pequeñas, que servirán como controles para corroborar que la materia fecal mantiene su composición original y no ha sido contaminada. Con base en estas muestras se realiza una base de datos. No obstante, esto no sustituye que se deba hacer un segundo tamizaje previo a la realización del trasplante fecal. Un dato a rescatar es que las heces deben ser procesadas en un período menor o igual a las seis horas, para mantener la microbiota intestinal del donador.

Figura 5 Procedimiento de escogencia de donantes de materia fecal



Nota: Clinical application and potential of fecal microbiota transplantation. Annual Review of Medicine (2018)

## 2.6. Patogénesis de la enfermedad de Crohn y CUCI y el papel que juega el microbioma en la misma.

### Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es el proceso inflamatorio crónico e idiopático del tracto gastrointestinal sin causa aún definida. Incluye primariamente a la Enfermedad de Crohn (EC) y a la colitis Ulcerativa (CU) (Méndez, 2016).

La predisposición genética, determinados factores ambientales, la flora intestinal y una respuesta inmune anómala a esta son los elementos que, combinados en un determinado paciente, provocan la EII. Sin embargo, aún no se conoce bien cómo se produce esta interacción (Méndez, 2016).

Según Méndez (2016), la EII afecta a personas jóvenes, generándoles un cambio en su calidad de vida e incrementando la morbilidad, en comparación con la población general. Aunque la etiología exacta de la EII aún se desconoce, se cree que la patogénesis incluye una desregulación del sistema inmune, secundaria a factores ambientales en individuos genéticamente susceptibles. Esto resulta en una respuesta inmune aumentada frente a la flora intestinal existente o a los antígenos.

Durante mucho tiempo se ha sospechado que existe una base genética para la EII. Los parientes en primer grado de los pacientes con diagnóstico de EII tienen una incidencia entre 30 y 100 veces mayor de la enfermedad.

La fisiopatología de la EII es difícil de comprender si no se conoce acerca de la estructura de defensa con la que cuenta el intestino grueso. El colon cuenta con tres niveles de defensa:

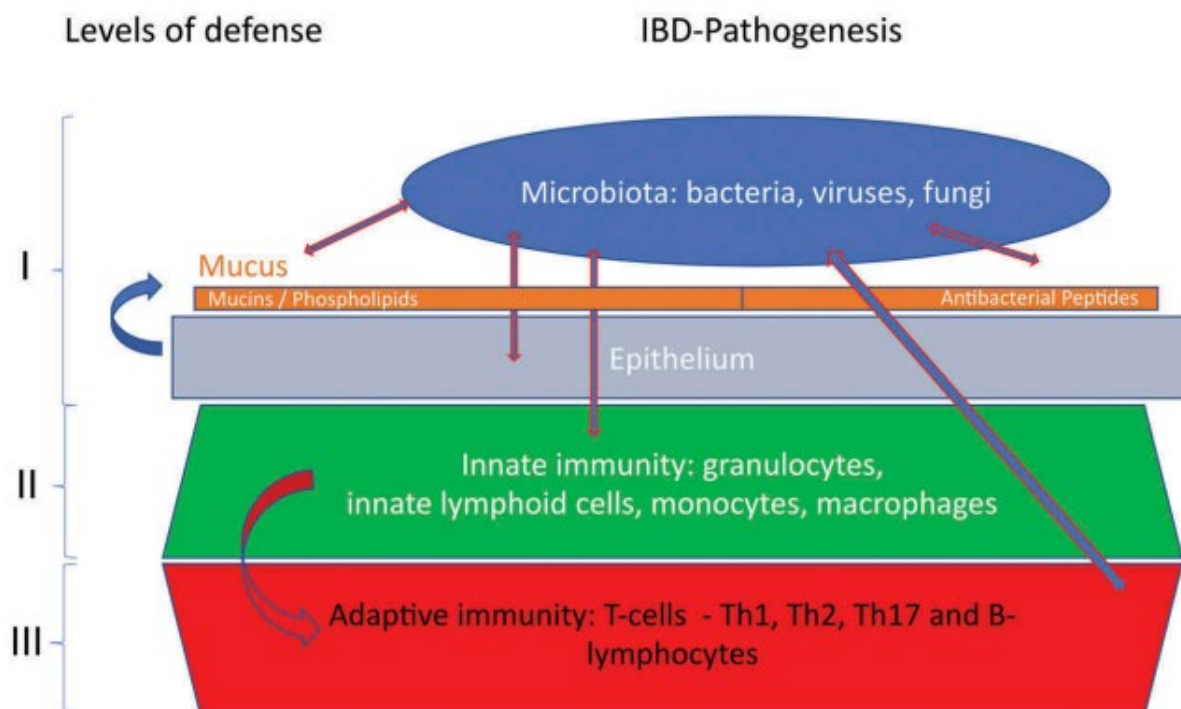
I: epitelio, mucosa y microbiota.

II: inmunidad innata (granulocitos, células linfoides innatas, monocitos, macrófagos).

III: inmunidad adaptativa: linfocitos T (Th1, Th2, Th17) y linfocitos B.

La relación entre la microbiota y el huésped es un pilar en la fisiopatología de estas enfermedades. Cualquier cambio en la interacción entre ambos puede provocar una reacción inflamatoria que puede repercutir o no en el paciente. La presencia de estos microorganismos en la mucosa colónica permite la regulación de la respuesta inmune del paciente; eso explica por qué pacientes con disbiosis pueden hacer que se exacerben enfermedades inflamatorias, tales como la EC y CU.

Figura 6 Niveles de defensa de la mucosa ante la invasión de la microbiota



Nota: Tomado de Microbiota and mucosal defense in IBD: an update. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.

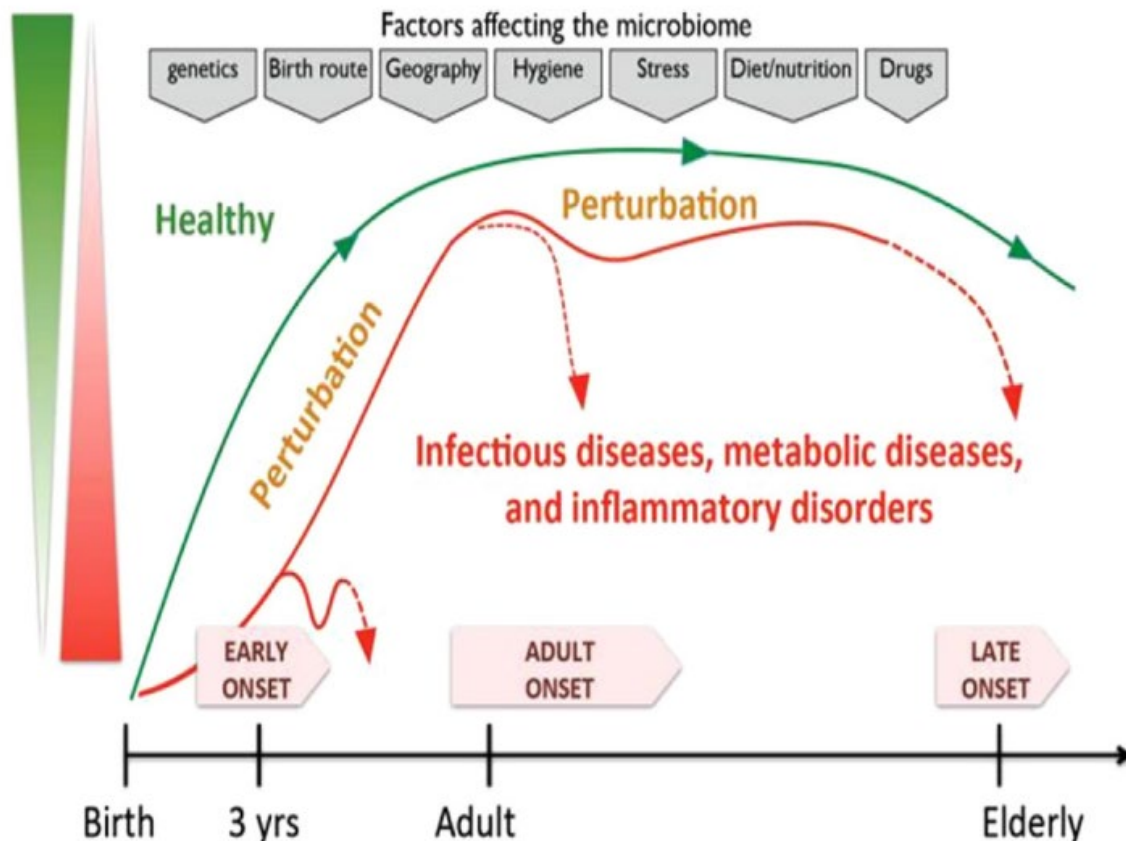
En ambas enfermedades, que forman parte de la EII (EC y CU), hay múltiples factores a tomar en cuenta en la defensa del colon, y aún no se determina cuánto impacto tiene el debilitamiento de la microbiota para la aparición de estas patologías. Sin embargo, prevalece la invasión de estructuras del huésped por un debilitamiento de la microbiota, y esto genera que se activen las diversas líneas de defensa y provoquen una reacción inflamatoria importante (Stange y Schroeder, 2019).

Otro factor importante es el tabaquismo, exceptuando la CU donde se considera incluso un factor protector. La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se asocian con individuos que nunca han fumado o dejaron de fumar. La relación entre la nicotina y la EII deriva en el riesgo de coagulopatías que se evidencian en el intestino (Stange y Schroeder, 2019).

Actualmente, hay cierto debate sobre si la afectación de la microbiota es causa o consecuencia de la EII. Sin embargo, Stange y Schroeder (2019) consideran que el tratamiento actual de la EII trata únicamente la inflamación y no la causa subyacente de la misma. Por lo tanto, consideran que un enfoque dirigido principalmente hacia la microbiota intestinal, como

sería el trasplante fecal, podría ser beneficioso, sobre todo en etapas tempranas de la enfermedad, e incluso podrían prevenir la inflamación crónica.

Figura 7 Factores que afectan la microbioma



Tomado de: A comprehensive review and update on Crohn's disease

Es común que la EII se presente en edades tempranas; sin embargo, puede tener su debut en la adultez también. Algunos de los factores que pueden influenciar la aparición temprana de esta patología son: genética, vía nacimiento, geografía, higiene, estrés, drogas, entre otros. Con respecto a la vía por la cual nació el paciente, cabe destacar que, si el individuo nació por cesárea, este no fue expuesto a la microbiota del canal de parto, parte fundamental para la formación del sistema inmune. La dieta también es pilar de la presentación de la enfermedad, y se ha relacionado principalmente con el aumento en el consumo de alimentos procesados, que por lo general se puede asociar a las dietas occidentales, lo cual explica la incidencia mayor en países desarrollados (Gajendran *et al.*, 2017).

## Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es un trastorno que provoca una reacción inflamatoria grave e intensa, que puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, con una distribución variada, que puede ser discontinua, transmural y asimétrica. Presenta mayor predisposición por el intestino delgado distal e intestino grueso proximal, pero se debe recordar que puede afectar desde la boca hasta el ano (Campos y Avendaño, 2016).

Según Porth (2019), este trastorno suele afectar a las personas en la tercera o cuarta década de la vida, y las mujeres tienen una incidencia levemente superior, en comparación con los varones. Cuando la EC se presenta en la niñez, una de sus manifestaciones principales puede ser el retraso del crecimiento y la desnutrición intensa.

Esta patología se ha asociado a individuos que viven en países industrializados, con una incidencia 0-20.2 casos por cada 100 000 personas por año en Estados Unidos de América. Si bien se han asociado a los hábitos alimenticios occidentales, en los últimos años ha aumentado la incidencia en países orientales, por la adopción de estos mismos hábitos. Inclusive los migrantes de países poco industrializados, que cambian su domicilio a países con mayor desarrollo, aumentan el riesgo de padecer EC. Se cuenta con pocos estudios basados en la población con esta enfermedad, por lo cual es difícil predecir sus características fenotípicas en países menos desarrollados (Roda *et al.*, 2020).

Dentro de los factores de riesgo que se han logrado identificar para la EC se encuentran:

- Fumado: asocia con una aparición temprana de la enfermedad, con necesidad de inmunosuprimir al paciente y aumenta el riesgo también de intervención quirúrgica, e incluye mayor recurrencia postoperatoria que en pacientes no fumadores.
- Disbiosis y dieta: este parece ser el factor de riesgo más determinante. La microbiota ha sufrido cambios a raíz de la composición de los alimentos, donde se alternaron las comidas con alta fibra y bajas en grasa a alimentos procesados con aditivos agregados. Estos cambios nutricionales que acompañan la industrialización han conllevado a una disminución de la diversidad de la microbiota. La disbiosis está relacionada directamente con la alteración de la microbiota, y se ha asociado la dieta mediterránea con un menor riesgo de padecer de EC.
- Exposición temprana a medicamentos: se ha asociado el consumo de anticonceptivos, aspirina y AINES aumenta el riesgo de EC.

- Apendicectomía: se asocia principalmente a la aparición de la enfermedad, pero no con su curso clínico. Se desconoce cuál es la asociación con la aparición de EC.
- Déficit de vitamina D: asociado con la aparición y curso de la enfermedad.
- Uso de anticonceptivos orales: se ha determinado una fuerte relación entre el consumo de anticonceptivos orales con la aparición de enfermedad, pero no se asocia al nivel de severidad de la patología.
- Depresión y estrés psicológico: su asociación se da principalmente en la aparición de la enfermedad. (Roda *et al.*, 2020)

Figura 8 Factores ambientales asociados a la enfermedad de Crohn.

Environmental factor	Association	Refs
Smoking	Strong positive association with disease onset and worse disease course	2,7
Appendectomy	Positive association with disease onset and no association with disease course	2,7
Low dietary vitamin D	Positive association with disease onset and course	8,9
Oral contraceptive use	Strong positive association with disease onset and no association with disease course	2
Postmenopausal hormone use	No association with disease onset and no association with disease course	2,7
NSAID use	Positive association with disease onset and strong positive association with disease course	2,7
Antibiotic use	Positive association with disease onset and with disease course	2,7
Depression and psychosocial stress	Positive association with disease onset and no association with disease course	2,7,10
Low dietary fibre	Negative association with disease onset and no association with disease course	8,9
High dietary fat	No association with disease onset or with disease course	8,9
High dietary protein	No association with disease onset or with disease course	8,9

Nota: Tomado de Crohn's disease (Rada *et al.*, 2020)

Si bien hay múltiples factores de riesgo, también hay factores protectores, tales como la lactancia materna y el consumo de estatinas.

- Genética: hay una mayor asociación genética para la EC, en comparación con la UC. Se ha asociado principalmente el gen NOD2, pero hay hasta 200 loci que han sido

asociados a esta enfermedad (Roda *et al.*, 2020). “Han encontrado más de 30 alelos específicos de la EC relacionados con la función de reconocimiento microbiano por el sistema inmune innato y la autofagia (NOD2, IL23R, HLA-II, STAT3, JAK2, ATG16L1, IRGM, LRRK2, etc.)” (Ballester, Boscá-Watts y Mínguez, 2018, p.2). A pesar de que hay una gran relación genética, esta, por sí sola, no es capaz de provocar la enfermedad, y los factores ambientales son de gran importancia para la expresión de los mismos.

En cuanto a manifestaciones clínicas, la evolución es variable y sucede como constantes picos de exacerbación y remisión; los síntomas que más se han visto asociados dependen de la zona del sistema gastrointestinal que esté afectado, incluyendo diarrea, dolor abdominal, pérdida ponderal, trastornos hidroelectrolíticos y febrícula.

En la figura 9 se establecen los criterios de Leonard-Jones para la EC, donde se incluyen criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos. Para realizar el diagnóstico se debe cumplir con los siguientes puntos:

- Enfermedad definida: presencia de granulomas más un criterio más o en ausencia de granulomas cumplir con tres criterios.
- Enfermedad probable: ausencia de granulomas y cumplir con dos criterios.

Como para cualquier diagnóstico, es indispensable tomar en cuenta la historia clínica y realizar el examen físico. Dentro de la historia clínica se puede indagar acerca de antecedentes heredofamiliares y otros factores de riesgo como fumado, dieta, entre otros. Con base en la clínica que presenta el paciente, que puede abarcar desde fiebre, diarrea, pérdida de peso, palpación de una masa abdominal, entre otros, posteriormente se define si el paciente requiere de más estudios. Los estudios pueden variar desde estudios de imagen como radiografías, a exploración con endoscopia, y como última medida la biopsia, para determinar con qué profundidad se está afectando la pared intestinal. Cabe destacar que una de las principales características de la EC es que afecta la totalidad de la pared intestinal o de cualquier parte del tracto gastrointestinal, una afectación “transmural”.

Justamente por este tipo de afectación de la pared del sistema digestivo, es lo que le confiere una gama de complicaciones asociadas. Dentro de ellas se mencionan la formación de fistulas,

úlceras, estenosis, granulomas, entre otros. Por lo general, los pacientes con EC requieren de alguna intervención quirúrgica para el tratamiento de las mismas.

Figura 9 Criterios de Leonnard-Jones diagnósticos para la enfermedad de Crohn

**Tabla 1**  
Criterios diagnósticos de Leonnard-Jones

Criterios clínicos	Dolor abdominal recurrente Diarrea Pérdida de peso Masa abdominal Fiebre o febrícula Enfermedad perianal Fistulas Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	Cambios mucosos: úlceras aftoides, lineales o en espina de rosal, úlceras longitudinales, pólipos inflamatorios, edema de las válvulas conniventes Cambios del calibre: estenosis, dilatación, fistulas, asimetría de las lesiones
Criterios endoscópicos	Afectación colónica: aftas, ulceraciones lineales profundas o serpiginosas, aspecto en empedrado, estenosis, orificios fistulosos, seudopólipos y pólipos; lesiones característicamente segmentarias, de extensión variable con recto mayoritariamente preservado
Criterios anatomopatológicos	Afectación ileal: aftas, úlceras y/o estenosis Mayores: inflamación transmural, granulomas no caseificantes, agregados linfoides sin centro germinal Menores: inflamación de carácter discontinuo, inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada, retención de moco con inflamación mínima, fisuras
Enfermedad definida: granulomas y otro criterio o ausencia de granulomas y 3 criterios. Enfermedad probable: ausencia de granulomas y 2 criterios.	

Nota: Enfermedad de Crohn. Medicina Clínica (2018)

### Fisiopatología de la Enfermedad de Crohn

“La inflamación del tracto gastrointestinal es una combinación de la disfunción de la barrera intestinal y la desregulación de la respuesta innata y adaptativa y posiblemente también la microbiota intestinal” (Roda *et al.*, 2020, p. 4). La EC abarca múltiples factores de riesgo, donde, sumados a la predisposición genética de los pacientes, da lugar a la aparición de la inflamación característica de esta patología.

Si bien hay múltiples factores de riesgo que contribuyen en la aparición de esta enfermedad, el principal factor que se expondrá, en este trabajo de investigación, es el papel de la microbiota y disbiosis en la aparición y comportamiento de la EC. La microbiota intestinal juega un papel fundamental en la inmunidad del huésped, y en múltiples estudios que se han realizado en los últimos diez años, se ha asociado a que la disbiosis intestinal promueve la inflamación intestinal, principalmente en aquellos individuos donde hay una disminución de la población de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, con un consecuente aumento de la población de enterobacterias (Roda *et al.*, 2020).

La *E. Coli* se considera que promueve esta patología, principalmente cuando se encuentra colonizando el epitelio intestinal. Por otro lado, la presencia de bacterias como *Faecalibacterium prausnitzii* tiene un efecto protector ante la EC, por su producción de butirato, un agente con propiedades antiinflamatorias. Si bien no se ha logrado determinar qué cambios específicamente hacen que la enfermedad progrese o no, sí se logró identificar que los pacientes con EC activa muestran una microbiota alterada, al compararlo con pacientes con la enfermedad en remisión o pacientes sanos, y se determinó que efectivamente había una disminución de la población de *Firmicutes*, probablemente por aumento de la permeabilidad vascular y paracelular, y el aumento de la *E. Coli* (Roda *et al.*, 2020).

Es relevante recordar que la microbiota intestinal se compone no solo de bacterias, sino que también de virus y hongos. En la EC se ha mostrado interés también por estos microorganismos, y se ha determinado que, a diferencia de otras patologías, incluyendo a la CU, se ha evidenciado que hay un aumento característico de *Candida spp.* Por otro lado, los virus *Caudovirales*, que constituyen un bacteriófago, se han detectado en muestras de niños con EC, y parece ser un potencial biomarcador de EC de inicio temprano (Roda *et al.*, 2020).

En cuanto a sus complicaciones, se ha observado en varios pacientes la presentación de hemorragias mucosas puntiformes, que al progresar presentan supuración y se convierten en abscesos crípticos, llevando consigo la posible formación de necrosis o úlceras. En su lugar provoca la estenosis intestinal, que constituye la complicación más frecuente de esta enfermedad, y se presenta cuando se produce un exceso en la formación, la reorganización o la actividad contráctil del colágeno, dando como resultado la aparición de fibrosis y provocando al final una estenosis, que puede dar síntomas de obstrucción o suboclusión intestinal. Los pacientes que tienen títulos positivos de ASCA (Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies) sufren con frecuencia afección del intestino delgado, y tienen una mayor probabilidad de requerir cirugía, debido a una mayor incidencia de complicaciones estenóticas o fistulizantes.

## CUCI

La Colitis Ulcerativa (CU) es una enfermedad crónica de la mucosa del colon, que resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales. El curso clínico de la enfermedad es impredecible, y se caracteriza por episodios de remisión y recaídas o exacerbaciones (Yamamoto y Gutiérrez, 2017).

Se puede manifestar a cualquier edad, con una incidencia máxima entre los 15 y los 25 años. En contraposición de la EC, se caracteriza por ser continua y se mantiene en la mucosa

provocando inflamación de la misma. Principalmente se extiende hacia proximal desde el recto, pero únicamente afecta el colon y no afecta las otras capas de la barrera intestinal (Kobayashi *et al.*, 2020).

Al igual que la EC, se realiza el diagnóstico por medio de criterios clínicos, endoscópicos y patológicos. Comparte ciertos síntomas con la EC como la diarrea, el dolor abdominal y la fiebre. Su distinción principalmente se hace por la presencia de sangrado rectal y heces sanguinolentas; también se asocian síntomas como urgencia, tenesmo e incluso manifestaciones extraintestinales (Ordás, Eckmann, Talamini, Baumgart *et al.*, 2012).

De igual manera se debe realizar una revisión endoscópica, donde se puede visualizar pérdida del patrón vascular, granulación, mucosa friable, erosiones y ulceraciones, como también sangrados espontáneos. El hallazgo más distintivo se considera que son los abscesos de las criptas en estudios anatomopatológicos. En estos estudios también se asocia depleción de mucina, infiltrados de células inflamatorias, como células plasmáticas, eosinófilos y linfocitos (Ordás *et al.*, 2012).

Figura 10 Diagnóstico de Colitis Ulcerativa

**Panel 1: Diagnosis of ulcerative colitis****Clinical features**

- Rectal bleeding
- Diarrhoea
- Urgency
- Tenesmus
- Abdominal pain
- Fever (severe cases)
- Extraintestinal manifestations

**Endoscopic features**

- Loss of vascular pattern
- Erythema
- Granularity
- Friability
- Erosions
- Ulcerations
- Spontaneous bleeding

**Pathological features**

- Distortion of crypt architecture
- Crypt abscesses
- Lamina propria cellular infiltrate (plasma cells, eosinophils, lymphocytes)
- Shortening of the crypts
- Mucin depletion
- Lymphoid aggregates
- Erosion or ulceration

Nota: Tomado de Ulcerative colitis (2012)

Es importante también incluir las escalas de severidad de esta enfermedad, ya que estas brindan una mayor claridad respecto al pronóstico y tratamiento que el paciente requiere. A continuación, se incluye la escala de Montreal.

Figura 11 Clasificación de Montreal para severidad de la CU

- E1 (proctitis): inflammation limited to the rectum
- E2 (left-sided; distal): inflammation limited to the splenic flexure
- E3 (pancolitis): inflammation extends to the proximal splenic flexure
- S0 (remission): no symptoms
- S1 (mild): four or less stools per day (with or without blood), absence of systemic symptoms, normal inflammatory markers
- S2 (moderate): four stools per day, minimum signs of systemic symptoms
- S3 (severe): six or more stools per day, pulse rate of  $\geq 90$  beats per min, temperature  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ , haemoglobin concentration  $< 105$  g/L, erythrocyte sedimentation rate  $\geq 30$  mm/h

E—extent. S—severity.

Nota: Tomado de Ulcerative colitis (2012)

De igual manera, se incluye a continuación la escala de severidad de Mayo que se utiliza para realizar el estadiaje de severidad de los pacientes con CU, empleado en múltiples casos clínicos.

Figura 12 Escala de Mayo para severidad de la CU

**Table 5**  
Mayo score, reproduced from Magro et al.<sup>108,148</sup> with permission from Oxford University Press.

Mayo Index	0	1	2	3
Stool frequency	Normal	1–2/day more than normal	3–4/day more than normal	5/day more than normal
Rectal bleeding	None	Streaks	Blood in stool	Pure blood
Mucosa	Normal	Mild friability	Moderate friability, erosions	Spontaneous bleeding, ulcerations
Physicians global assessment	Normal	Mild	Moderate	Severe

Nota: Tomado de A comprehensive review and update on ulcerative colitis (2019)

Esta patología se presenta principalmente en países industrializados, pero su comportamiento ha ido modificándose con un leve aumento en países menos industrializados.

Interesantemente, no hay una clara relación con factores ambientales, a pesar de que presenta una mayor homogeneidad en su comportamiento, en comparación con la EC. Uno de los aspectos más distintivos de la CU es que el fumado parece ser un factor protector, tanto así que se considera un factor de riesgo la cesación de tabaco. La dieta es un factor indispensable, y en la CU la dieta vegetariana y el abandono de consumo de alimentos procesados pueden ser factores protectores. Otro de los factores protectores que se han logrado identificar, pero no explicar, es la apendicetomía, otra diferencia con respecto a la EC (Kobayashi *et al.*, 2020).

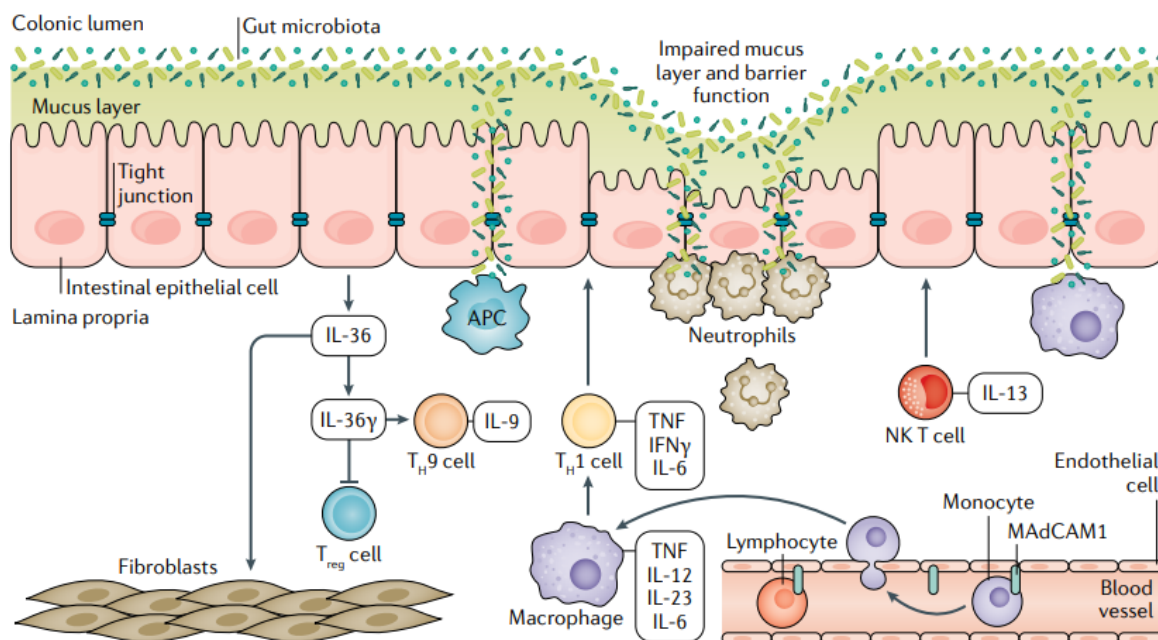
Sin embargo, la CU comparte múltiples factores de riesgo con la EC, entre ellos, aquellos que afectan la microbiota intestinal: consumo de antibióticos, cambios en la dieta (aumento de alimentos procesados) ... También incluyen la comorbilidad psiquiátrica, aunque su relación aún no está tan clara (Kobayashi *et al.*, 2020).

Si bien la genética también juega un rol en la aparición de la CU, un estudio realizado tanto en gemelos monocigóticos como en dicigóticos, determinó que la asociación genética de la CU no es tan penetrante como en la EC, presentando un nivel de concordancia del 17% para CU, en comparación con un 55% para la EC (Kobayashi *et al.*, 2020).

### **Fisiopatología de la CU**

La figura 13 expone la fisiopatología de la CU. En esta se da una disminución de la microbiota intestinal y una disminución consecuente del perfil metabólico. Es importante recordar que el intestino produce mucina y disminuyen la producción de la misma; esto sumado al deterioro de la microbiota, hace que aumente el espacio intercelular, lo cual permite el paso de microorganismos, activando los macrófagos y células presentadoras de antígenos. Estas producen a su vez la activación de quimiocinas, que atraen principalmente neutrófilos, que constituyen la primera línea de respuesta. Posteriormente los monocitos maduran a macrófagos y producen factor de necrosis tumoral (TNF), al igual que IL-12, IL-23 y IL-6, resultando en la llamada de linfocitos Th1. De igual manera, hay una interleucina en específico que aumenta la expresión de los fibroblastos e inducen la fibrinogénesis localmente (Kobayashi *et al.*, 2020).

Figura 13 Fisiopatología de CU



Nota: Tomado de Ulcerative colitis (2020)

Según Guo, Liu y Hao (2020) expusieron “El desarrollo de la CU no está relacionada a una bacteria en específico. La evidencia actual muestra que una reducción en la diversidad de la microbiota fecal es el indicador más consistente de la CU” (p. 149). Sin embargo, se ha logrado evidenciar que estos pacientes sí cuentan con una concentración menor de *Bacteroidetes* y *Clostridium* del subgrupo XIVab, al igual que un decrecimiento de los ácidos orgánicos. En estudios realizados en hermanos que padecen de CU y hermanos sanos. Se determinó que la mucosa inflamada contó con menos *Firmicutes* como el *Enterococcus*, y mayor población de *Proteobacteria* como *Escherichia* o *Shigella*.

A continuación, se presentará un cuadro con los principales cambios que suceden en la microbiota intestinal de un colon con CU. No obstante, es importante destacar que hay un papel importante de las levaduras y los virus que aún no se han estudiado a fondo, pero se ha logrado identificar que estos pacientes sí tienen una mayor población de *Candida spp.*, y la cantidad de virus bacteriófagos sí varía considerablemente entre los pacientes con CU. Si bien es importante determinar cuáles son los microorganismos que afectan principalmente la aparición de la CU, también resulta interesante pensar que pueden llegar a ser útiles como marcadores de respuesta a tratamiento (Guo, Liu y Hao, 2020)

La figura 14 expone los cambios en la microbiota de pacientes con CU.

Figura 14 Disbiosis en pacientes con CU

**TABLE 1** Dysbiosis in patients with ulcerative colitis

Phylum	Class	Family	Genus	Species	References		
Proteobacteria	Gammaproteobacteria †	Enterobacteriaceae	Enterobacter †		67		
			Enterobacteriaceae	Escherichia †		70	
		Enterobacteriaceae	Escherichia †		68		
			Escherichia	E. coli †		71	
		Campylobacteraceae	Campylobacter †		75		
			Campylobacter	C. concisus †		74	
		Campylobacter	Enterohepatic Helicobacter †/‡		72, 76		
			Sulfate-reducing bacteria †		70		
		Firmicutes	Clostridia	Lachnospiraceae	Ruminococcus †		67
					Eubacterium †		71
Clostridiaceae	Clostridium †				75		
	Clostridium			Type E. C. perfringens †		70	
Enterococcaceae	Enterococcus			E. faecalis †		70	
						68	
Lachnospiraceae †						78	
	Ruminococcus †				77		
Ruminococcus	R. albus †				84		
Roseburia †				85			
Roseburia	R. intestinalis †				84		
	R. hominis †				82		
Clostridiaceae	Lactobacillus †				77, 84		
	Clostridium			C. leptum (sub-cluster XIVab, cluster IV) †		69, 72	
Clostridium	C. butyricum †				84		
Clostridium	C. coccoides †				85		
Faecalibacterium	F. prausnitzii †				69, 82, 85		
Butyrivibrio	B. pullicaecorum †				66		
Eubacteriaceae	Eubacterium †				86		
	Eubacterium			E. rectale †		84	
Enterococcaceae	Enterococcus †		72				
Bacteroidetes	Bacteroidetes †	Bacteroidaceae	Bacteroides †		67, 78		
			Bacteroides	B. vulgatus †		77	
					67		
		Bacteroides †		77, 86			
		Bacteroides	B. fragilis †		72		
Fusobacteria	Fusobacteria	Fusobacteriaceae	Fusobacterium †		67, 79		
			Fusobacterium	F. varium †		81	
			Fusobacterium	F. nucleatum †		80	
Actinobacteria	Actinobacteria	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium †		82		
		Nocardiaceae	Rhodococcus	R. erythropolis †		83	
		Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium †		72, 77, 84		
Euryarchaeota	Methanobacteria	Methanobacteriaceae	Methanobrevibacter	M. smithii †	75		

Nota: Tomado de Gut microbiota in ulcerative colitis: insights on pathogenesis and treatment (2020)

La figura 15 muestra las características diferenciales de EC y CU, que se mencionaron anteriormente.

Figura 15 Características diferenciales de la EC y la CU

TABLA 45-1 CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LA ENFERMEDAD DE CROHN Y LA COLITIS ULCEROSA		
CARACTERÍSTICA	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA
Tipos de inflamación	Granulomatosa	Ulcerativa y exudativa
Nivel de afectación	Submucoso, de manera primordial	Mucoso, de manera primordial
Extensión de la afectación	Lesiones intercaladas	Continua
Áreas de afectación	Íleon de manera primordial, colon en forma secundaria	Recto y hemicolon izquierdo de manera primordial
Diarrea	Común	Común
Hemorragia rectal	Rara	Común
Fístulas	Comunes	Raras
Estenosis	Comunes	Raras
Abscesos perianales	Comunes	Raras
Desarrollo de cáncer	Poco frecuente	Relativamente común

Nota: Tomado de Fisiopatología Porth (2019)

## 2.7. Terapia habitual para enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa

### Enfermedad de Crohn

El tratamiento siempre va a ser basado en el nivel de severidad y afectación de la enfermedad en el momento de la consulta. Dentro de los factores que se pueden tomar en consideración, previos a la escogencia de su tratamiento, se encuentran:

- Signos y síntomas de enfermedad activa.
- Localización.
- Severidad de la enfermedad.
- Otros factores: la edad, el género, entre otros.

Se da inicio con una terapia de inducción, que busca ubicar al paciente en remisión lo más pronto posible y por la mayor cantidad de tiempo posible. Se comienza con un tratamiento escalonado y, al momento de lograr la mejoría del paciente y la desaparición de datos clínicos de enfermedad activa, se desescalona el mismo.

La definición de remisión se da por diferentes factores clínicos, endoscópicos y determinación de biomarcadores:

- Resolución del dolor abdominal, diarrea.
- Resolución de los hábitos intestinales.
- Desaparición de úlceras y resolución de la inflamación a la endoscopia.
- Normalización de biomarcadores: proteína C reactiva, niveles de procalcitonina fetal. (Roda *et al.*, 2020).

## **Medicamentos**

### **5- ASA (5- acidoaminosalicílico)**

Dentro de este grupo de medicamentos se incluyen la sulfalazina, mesalazina (oral y rectal), olsalazina y balsalazida. Su mecanismo de acción es aún desconocido, y su uso para la EC es aún cuestionado.

El principal mecanismo de acción que se les conoce es su inhibición a la ciclooxigenasa y lipooxigenasa, que son enzimas propias del metabolismo del ácido araquidónico; por lo tanto, disminuye la formación de prostaglandinas y leucotrienos conocidos por su efecto proinflamatorio. Sin embargo, la dosis depende de la severidad de sus efectos adversos, que incluyen: hepatitis, fiebre, hemólisis autoinmune, anemia aplásica, agranulocitosis o pancreatitis. Se ha descrito también un efecto paradójico del medicamento, por el cual probablemente surge la inquietud de si se debe usar para EC y es que empeora la colitis, en cuyo caso de que sucediera se debe discontinuar su uso.

La mesalazina es uno de los principales medicamentos que se utilizan, pero su papel en la inducción o mantenimiento de la remisión no está claro (Roda *et al.*, 2020).

### **Corticoesteroides**

Los corticoesteroides son utilizados principalmente como inductores de la remisión de la enfermedad, pero no para el mantenimiento de la misma. Su rápido efecto de acción hace que sea el medicamento de preferencia de inicio (Roda *et al.*, 2020).

Estos medicamentos actúan de diversas maneras:

- Inhibición de moléculas de adhesión.
- Inducción de apoptosis de los linfocitos activados.
- Reducción de la expresión de las citocinas (Gajendran, Loganathan, Catinella y Hashash, 2018).

Por lo general se inicia con una dosis de prednisona de 40-60 mg, pero en estos pacientes se ha evidenciado que una dosis mayor de alrededor de 1 mg/kg hace que se alcance la remisión de manera más pronta (Roda *et al.*, 2020).

De igual manera, la budesónida se ha convertido en una buena opción para los casos leves a moderados de EC. Ha cobrado interés en este medicamento a raíz de su primer metabolismo extensivo, lo cual le confiere una menor cantidad de efectos secundarios, por lo que parece ser una excelente opción terapéutica, aunque su capacidad para inducir la remisión aún está en discusión (Gajendran *et al.*, 2018).

### **Inmunomoduladores**

Dentro de este apartado se incluirán las tiopurinas. tales como la azatioprina, la 6-mercaptopurina, y el metotrexate. Estos inmunomoduladores son útiles para el mantenimiento de la remisión, pero no para la inducción de la misma.

Las tiopurinas son efectivas en la EC moderada a severa, y se limita su uso para el mantenimiento de remisión, al igual que prevenir recaídas de la propia severidad. La azatioprina se convierte en 6-mercaptopurina dentro de los eritrocitos donde se expone a tres vías metabólicas distintas, y se convierte en:

- Ácido 6-tiourico inactivo: es un metabolito inactivo y no se conoce ningún efecto en el organismo.
- Nucleótidos 6-tioguanino: este representa el principal metabolito que beneficia el curso de la EC.
- 6-metilmercaptopurina: se considera una hepatotoxina.

Estas vías de degradación metabólica explicarían los diversos efectos adversos que provocan estos medicamentos, dentro de los cuales se incluyen:

- Reacciones alérgicas: se describen principalmente fiebre, rash y artralgias.
- Pancreatitis aguda.
- Mielosupresión.
- Hepatotoxicidad.
- Aumento en incidencia de malignidades: cáncer de piel de tipo no melanoma y linfomas (Gajendran *et al.*, 2018).

## **Metotrexate**

El metotrexate es un medicamento que se utiliza para diversas enfermedades reumáticas para la EII. Su mecanismo de acción es la inhibición de folatos, lo que le confiere un potente efecto antiinflamatorio. Es un medicamento que es efectivo para la inducción y remisión de la EC. Se utiliza principalmente en dosis semanales y como alternativa a las tiopurinas, para mantener una remisión sin el uso de corticoesteroides. Sus efectos adversos suelen ser mejor tolerados que los de las tiopurinas. Dentro de sus efectos adversos se incluyen:

- Estomatitis.
- Náuseas.
- Diarrea.
- Caída de pelo.
- Leucopenia.
- Neumonitis intersticial.
- Fibrosis hepática.

## **Medicamentos Anti-TNF**

Esta categoría comprende los siguientes medicamentos: infliximab, adalimumab, certoliumab y golimumab. Estos medicamentos logran inhibir la actividad de la enfermedad, y favorecen la recuperación de la mucosa. El infliximab se administra por vía intravenosa, y los otros agentes se administran por vía subcutánea.

Diversas reacciones pueden surgir tras la administración del medicamento: poliartralgias, mialgia, edema facial, urticaria y rash. Estas son reacciones menores de fácil manejo con corticoesteroides orales. Por otro lado, se ha asociado en un porcentaje de 2-4% infecciones serias de tuberculosis o hepatitis B, y resulta competente realizar exámenes de detección previo a la administración del tratamiento. Otros trastornos que se han asociado, pero en menor medida, son el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y la polineuropatía (Gajendran *et al.*, 2018).

## **Cirugía**

Dentro de las posibilidades quirúrgicas que se encuentran, se cuenta con la resección de una porción del colon (colostomía parcial o total), estricturoplastia o drenaje de abscesos. La intervención quirúrgica es requerida en alrededor de dos tercios de los pacientes que son diagnosticados con EC.

Las principales indicaciones de cirugía comprenden:

- EC refractaria al tratamiento médico.
- Perforación intestinal.
- Obstrucción persistente y recurrente.
- Absceso abdominal, que no se resuelve con drenaje percutáneo,
- Hemorragia intratable.
- Displasia.
- Cáncer.

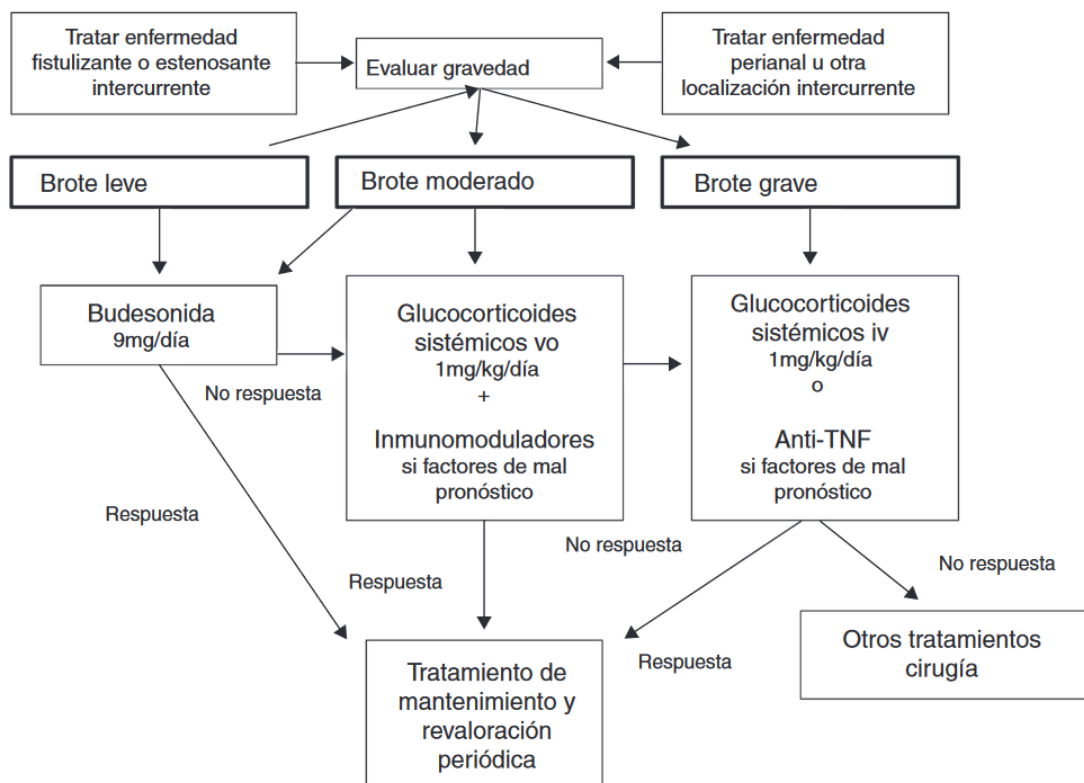
Una gran diferencia entre la EC y CU es que la cirugía en pacientes con EC no es curativa, a menos de que sea únicamente una colitis por EC, y se les realizara una colectomía total con una ileostomía final.

El uso de técnicas laparoscópicas ha reducido la duración de la hospitalización postoperatoria y una disminución de las consecuentes complicaciones. No es inusual que los pacientes operados se presenten al servicio de emergencias por obstrucción intestinal y abscesos intrabdominales.

El tratamiento con tiopurinas o anti-TNF no ha demostrado ser un factor de riesgo para complicaciones infecciosas postquirúrgicas, pero el uso de corticoides perioperatorio sí ha demostrado ser un factor predisponente para infecciones y complicaciones posoperatorias.

Figura 16 Manejo Brote Ileocecal de la enfermedad de Crohn

M.P. Ballester Ferré et al. / Med Clin (Barc). 2017;xxx(xx):xxx-xxx



Nota: Tomado de Enfermedad de Crohn. Medicina Clínica (2018)

En la enfermedad ileocecal de la EC, lo principal y esencial es tratar las fistulas y estenosis colónicas; una vez abarcado este paso, se establece el grado de severidad. Ante un brote leve se utiliza budesónida. En aquellos brotes moderados se inicia tratamiento con glucocorticoides sistémicos e inmunomoduladores. En brotes graves se utilizan de igual manera corticoesteroides sistémicos, y se determina el uso de medicamentos anti-TNF si se cuenta con factores de mal pronóstico (Ballester, Boscá-Watts y Mínguez, 2018).

Figura 17 Manejo brotes de EC colónica

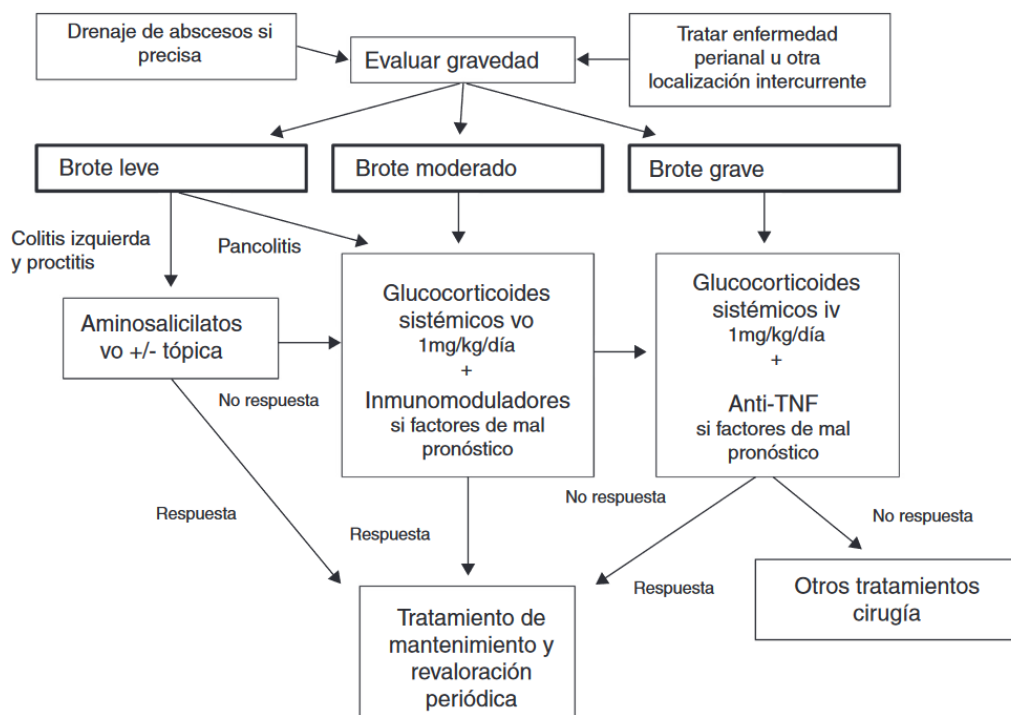


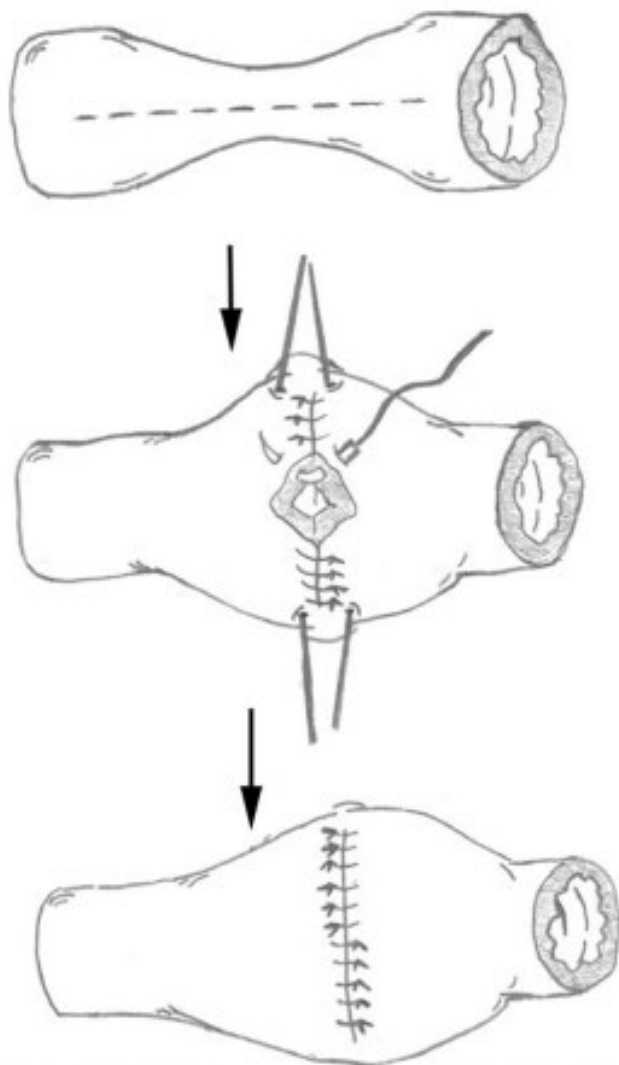
Figura 2. Manejo del brote en la enfermedad de Crohn colónica.

Nota: Tomado de Enfermedad de Crohn. Medicina Clínica (2018)

La estricturoplastia es una gran alternativa, y se utiliza en casos de estenosis fibrosadas de una extensión menor a 10 cm, si se utiliza la técnica de Hineke-Mikuliez (véase la figura 18), y así prevenir la necesidad de resección de una porción del colon y, por lo tanto, evitar el síndrome de intestino corto, que puede incluir dentro de sus manifestaciones clínicas:

- Malabsorción.
- Diarrea con sales biliares.
- Esteatorrea.
- Sobrecrecimiento de bacterias en intestino delgado. (Ballester *et al.*, 2018).

Figura 18 Estricturoplastia con técnica de Hineke-Mikuliez



Nota: Tomado de A Comprehensive review of stricturoplasty techniques in crohn's disease: types, indications, comparisons, and safety (2011)

## CUCI

El tratamiento de la CU depende principalmente en la severidad de la patología, principalmente la extensión de la inflamación y su evolución en el tiempo. La principal meta del tratamiento es lograr la resolución del sangrado, diarrea, y buscar una mejora de la constitución de la mucosa y ulceración ante la endoscopia, a los tres meses del inicio de la terapia. En aquellos pacientes, que consulten con colitis severa aguda, deben hospitalizarse lo más pronto posible, y se debe consultar con un cirujano en caso de que se sospeche megacolon tóxico, perforación o sangrado masivo. Se debe iniciar el tratamiento tan pronto sea posible y, a su vez, debe cuestionarse la posibilidad de una infección por *C. difficile* (Kobayashi *et al.*, 2020).

Como se mencionó anteriormente, lo inicial es determinar el grado de severidad que se evalúa por medio de sigmoidoscopia flexible, y se deben adquirir biopsias para lograr descartar la infección por Citomegalovirus (CMV). De igual manera, se puede tamizar por tuberculosis (TB) y hepatitis B, para no retrasar el inicio del tratamiento de rescate con un agente anti-TNF (Kobayashi *et al.*, 2020).

Según Kobayashi *et al.* (2020), por lo general se inicia con tratamiento agresivo comenzando con corticoesteroides intravenosos. El uso de anticoagulantes (heparina de bajo peso molecular), calcio, vitamina D e iniciar fluidoterapia y reposición de electrolitos también es recomendado. Tras tres a cinco días de tratamiento con corticoesteroides sin respuesta, es un indicativo para iniciar la terapia de rescate con ciclosporina, infliximab, o incluso cirugía.

El tratamiento farmacológico es escalonado, basado principalmente en los síntomas del paciente, y dentro de los fármacos se encuentran: 5-ASA, corticoesteroides y tiopurinas (azatioprina o 6-mercaptopurina). En estados leves a moderados, del lado izquierdo o colitis extensiva se benefician principalmente con medicamentos 5-ASA tanto oral como rectal combinado, o bien esteroides. En caso de que fallen, puede recurrirse a corticoides orales e incluso tópicos (budesónida, dipropionato de beclometasona) que se prefieren sobre los esteroides sistémicos (Kobayashi *et al.*, 2020).

Ante la remisión clínica del paciente (detenimiento del sangrado y aumento en los movimientos intestinales) se debe disminuir la dosis de corticoides, pero sí se continúa con los 5-ASA para mantener el paciente estable en remisión. Ante un fallo de los corticoesteroides, se debe evaluar otro tipo de tratamiento; sin embargo, está en debate el uso de tiopurinas, por

su lento inicio de acción y sus efectos adversos asociados (toxicidad de médula ósea e hígado, pancreatitis, linfoma, entre otros) (Kobayashi *et al.*, 2020).

Se cuenta con terapias avanzadas, pero que se reservan a pacientes en quienes falla el tratamiento con corticoesteroides o tiopurinas, conocidas como terapias anti-TNF. Dentro de los principales medicamentos que se incluyen en esta categoría se encuentran: infliximab, adalimumab y golimumab. Se ha determinado que con este tipo de tratamiento, el tiempo de remisión es mayor, y hay una menor incidencia de cirugía (Kobayashi *et al.*, 2020).

Se ha evidenciado que los medicamentos anti-TNF disminuyen la microbiota intestinal, incluyendo la *F. prausnitzii*, que actúa mediante metabolitos antiinflamatorios en la mucosa intestinal, pero hay otros estudios que indican lo contrario, y que su uso prolongado tiene el efecto contrario. Sin embargo, la información actual acerca de los efectos del tratamiento sobre la microbiota intestinal es sumamente limitada, por lo cual no se cuenta con conclusiones claras al respecto (Nishida, Inoue, Inatomi, Bamba, Naito, Andohl, 2017).

Lo anterior representa la gama de tratamientos con la cual cuenta Costa Rica, por lo que no se ahondará más en las otras medidas farmacológicas que existen. En caso de que fallen estas medidas, el siguiente paso a realizar es la cirugía, donde alrededor de un 15% de los pacientes con CU requiere de cirugía, sea por falla del tratamiento o complicaciones, tales como:

- Megacolon toxico.
- Perforación.
- Hemorragia incontrolable.
- Cáncer o displasia irresecable.

En caso de que sean pacientes menores de 70 años, la cirugía requerida es la proctocolectomía con una ileostomía final, o la anastomosis íleo anal con bolsa (poucheanal), que mantiene permeable el ano, por lo cual los pacientes no deben tener una ostomía permanente. Por lo general, la cirugía no suele traer complicaciones importantes, pero sí es esperable que los pacientes presenten de 4-8 movimientos intestinales durante el día y hasta dos por la noche. En estos casos se recomienda aumentar el consumo de fibra, e incluso el uso de loperamida. Al menos un 50% de los pacientes pueden presentar pouchitis, que es una complicación tratable con antibióticos y probióticos (Feuerstein, Moss y Farraye, 2019).

Figura 19 Medicamentos utilizados para CU y sus efectos adversos

TABLE. Study Medications <sup>a</sup>							
Drug Type	Drug Name	Available Routes	Efficacy	Induction Dose	Maintenance Dose	Routine Testing Recommended	Adverse Events to Be Aware of (Not All Inclusive)
5-Aminosalicylate	Mesalamine Balsalazide Sulfasalazine	Oral Rectal	Induction and maintenance	Mesalamine: 2-4.8 g (oral) Mesalamine: 4 g (enema) Mesalamine: 1 g (suppository) Balsalazide: 6.75 g Sulfasalazine: 2-4 g	Mesalamine: 1.6-2.4 g Mesalamine: 4 g (enema) Mesalamine: 1 g (suppository) Balsalazide: 6.75 g Sulfasalazine: 2-4 g	BUN, positive or negative Cr result, urinalysis, CBC, LFTs <sup>b</sup>	Headache, nausea, diarrhea, paradoxical worsening of symptoms, interstitial nephritis, hemolytic anemia, <sup>b</sup> leukopenia, <sup>b</sup> and hepatitis <sup>b</sup>
Corticosteroids	Prednisone Budesonide Methylprednisolone	Oral Rectal IV	Induction only	Prednisone: 40-60 mg Budesonide: 9 mg Methylprednisolone: 40-60 mg total daily dose		Consider checking hemoglobin A <sub>1c</sub> and vitamin D If prolonged steroids: DEXA scan and ophthalmology evaluation	Osteopenia/porosis, avascular necrosis, infection, weight gain, insomnia, mood changes, delirium, cataracts, glaucoma, striae, delayed wound healing, adrenal insufficiency
Thiopurines	Azathioprine Mercaptopurine	Oral	Induction and maintenance <sup>c</sup>	Azathioprine: 2-2.5 g/kg Mercaptopurine: 1-1.5 g/kg	Azathioprine: 2-2.5 g/kg Mercaptopurine: 1-1.5 g/kg	TPMT before initiation CBC, LFTs Skin examinations Yearly Pap smear	Nausea, vomiting, hepatitis, bone marrow suppression, pancreatitis, infection, non-Hodgkin lymphoma, nonmelanoma skin cancer, abnormal Pap smear result
Anti-TNF	Infliximab Adalimumab Golimumab	IV Subcutaneous	Induction and maintenance	Infliximab: 5 mg/kg weeks 0, 2, and 6 Adalimumab: 160 mg week 0, 80 mg week 2 Golimumab: 200 mg week 0, 100 mg week 2	Infliximab: 5 mg/kg every 8 weeks Adalimumab: 40 mg every 2 weeks Golimumab: 100 mg every 4 weeks	Latent TB and hepatitis B before initiation CBC, LFTs Skin examinations	Infusion/injection site reaction, infection, non-Hodgkin lymphoma (combination with thiopurine), melanoma, reactivation of latent TB and hepatitis B, drug-induced lupus, demyelinating disease, psoriasisiform reactions, worsening of CHF
Calcineurin inhibitor	Cyclosporine Tacrolimus	IV Oral	Induction only	Cyclosporine: 2-4 mg/kg daily (dose to trough level, 200-400 ng/mL) Tacrolimus: 0.2 mg/kg (dose to trough level, 10-15 ng/mL)		Magnesium and total cholesterol before initiation Cyclosporine/tacrolimus levels, CBC, BUN, Cr, LFTs	Hypertension, hypertrichosis, nephrotoxicity, hyperkalemia, infection, lymphoma, skin cancer, hepatitis, seizures, diabetes mellitus <sup>d</sup>
Adhesion molecule inhibitor	Vedolizumab	IV	Induction and maintenance	300 mg weeks 0, 2, and 6	300 mg every 8 weeks	CBC	Infusion reactions, infection (nasopharyngeal)

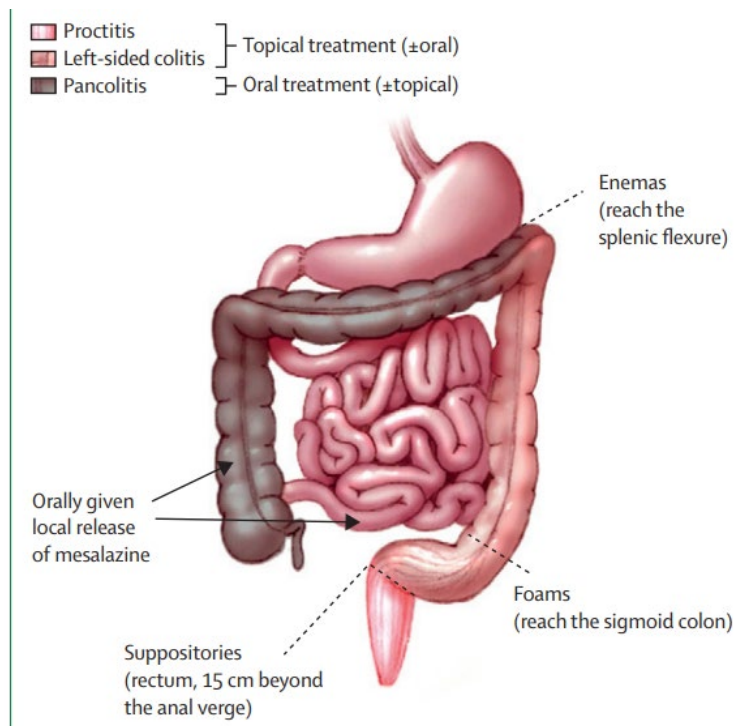
<sup>a</sup>BUN = blood urea nitrogen; CBC = complete blood cell count; CHF = congestive heart failure; Cr = creatinine; DEXA = dual-energy x-ray absorptiometry; HSTC-L = hepatosplenic T-cell lymphoma; IV = intravenous; LFT = liver function test; Pap = Papanicolaou; TB = tuberculosis; TPMT = thiopurine methyltransferase.

Nota: Tomado de Ulcerative colitis (2020)

La vía de administración de los medicamentos es de gran importancia, porque según el área de afectación del colon, se determina cuál es la mejor presentación para utilizar. En la figura 19 se expone el punto de acción de la mesalazina, que es uno de los principales medicamentos utilizados para la CU, según la vía de entrada:

- Vía oral: actúa en intestino delgado, colon ascendente y colon transverso.
- Enemas: su efecto llega hasta la flexura esplénica.
- Espuma rectal: abarca hasta el colon sigmoide.
- Supositorios: actúa sobre recto y 15 cm superior al ano (Feuerstein, Moss y Farraye, 2019).

Figura 20 Sitios de acción mesalazina según vía de administración



Nota: Tomado de Ulcerative colitis (2012)

En la Fig. 20 se expone el esquema de tratamiento de la CU, y donde se incluyen los medicamentos expuestos anteriormente. Todo el esquema debe basarse de acuerdo con el nivel de severidad y extensión de la enfermedad. Por lo general, se inicia con mesalazina en los casos leves y moderados, variando la dosis según su extensión. Si el paciente no respondiera, se debe considerar el uso de corticoides, y el último paso para estos pacientes sería considerar la azatioprina. Este último medicamento también se debe considerar ante la dependencia a los esteroides (Ordás *et al.*, 2012).

En casos severos, es indispensable hospitalizar al paciente y administrarle de primera entrada corticoides intravenosos y tratamiento de soporte, como terapia con fluidos, heparina subcutánea, soporte nutricional, entre otros. Si estas medidas no fueran suficientes, se debe

considerar el uso de infliximab, ciclosporina, e incluso cirugía de ser necesario (Feuerstein *et al.*, 2019).

Figura 21 Esquema de tratamiento CU

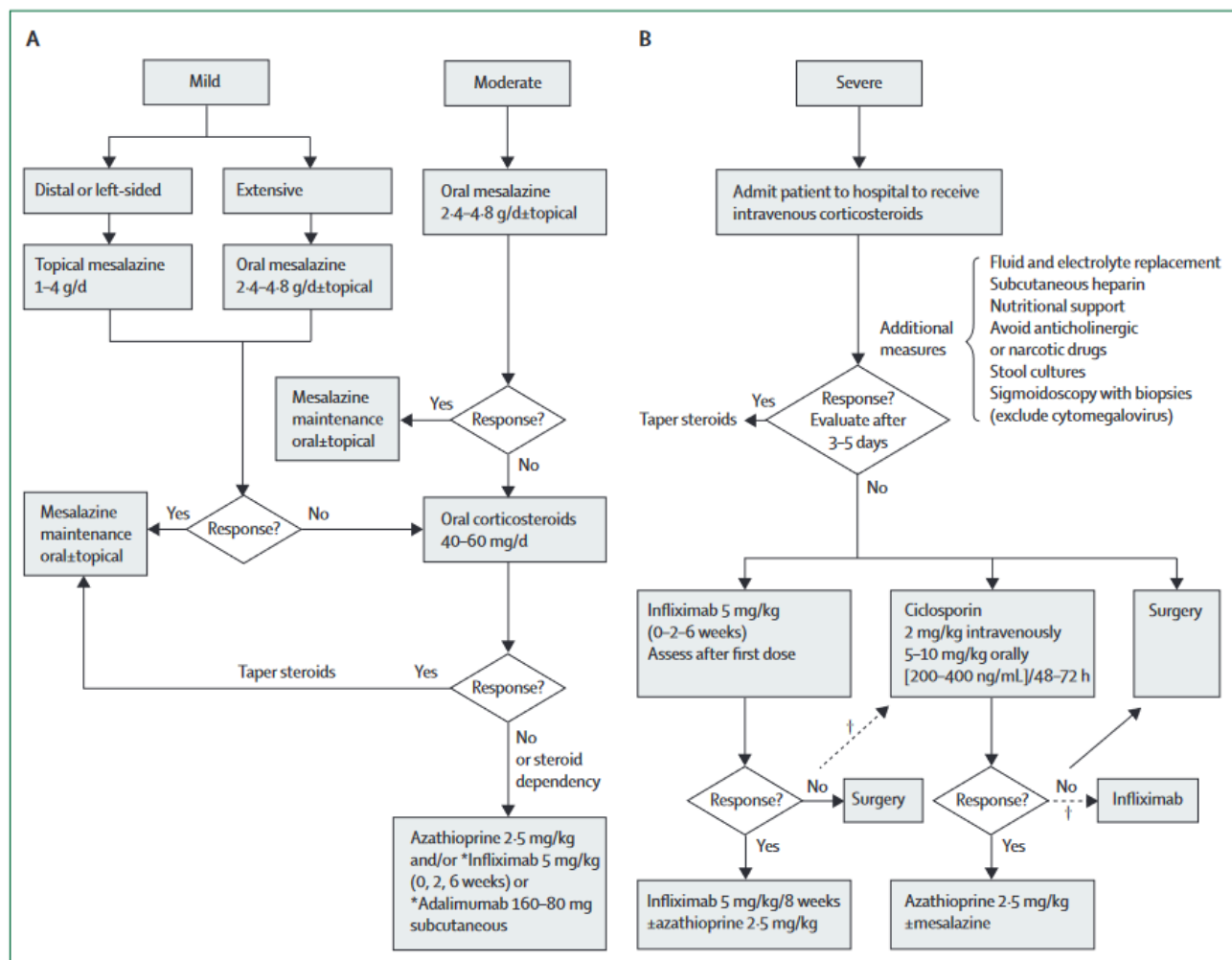


Figure 3: Treatment algorithm for ulcerative colitis of varying severities

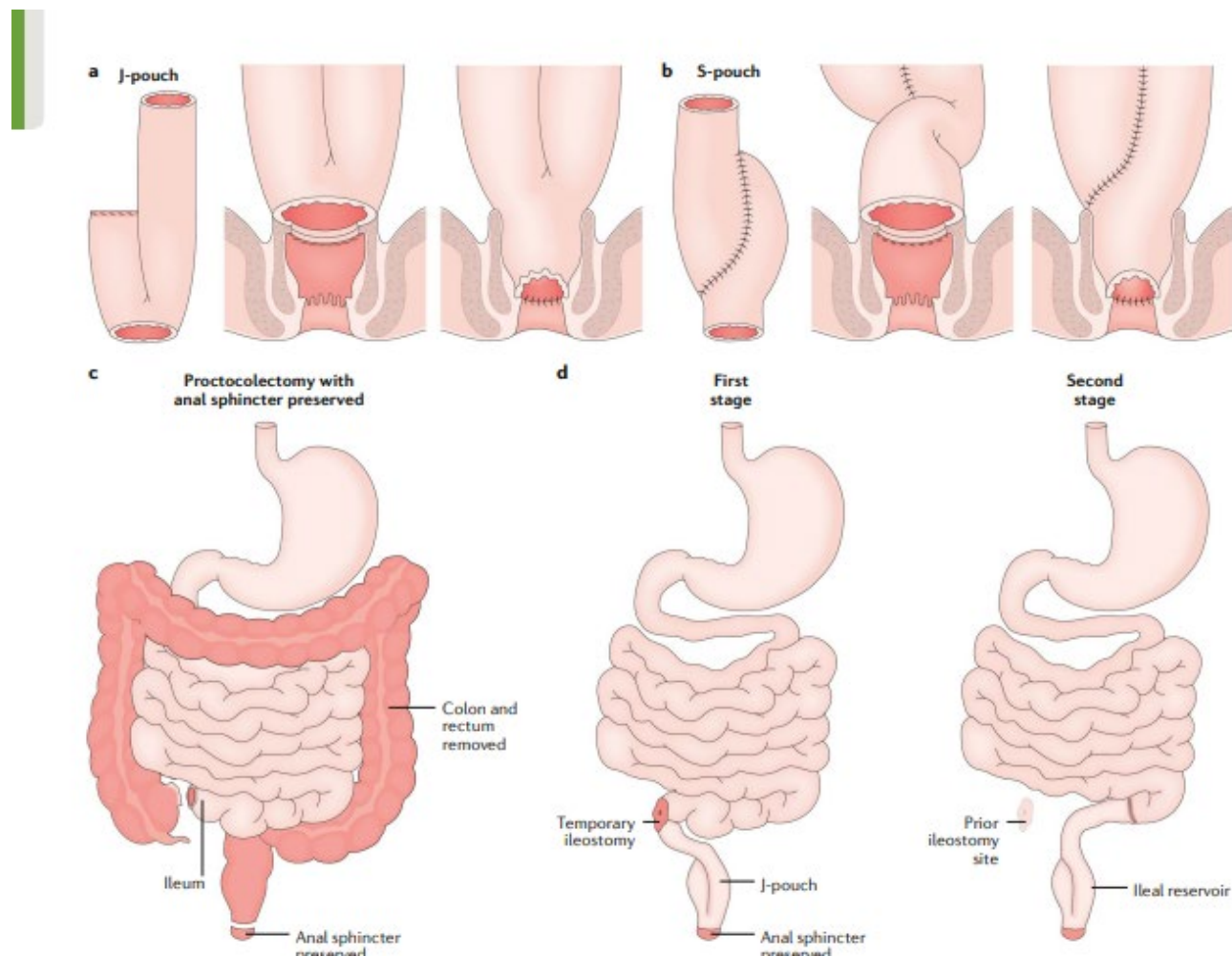
(A) Mild to moderate ulcerative colitis. (B) Severe ulcerative colitis. †Carefully selected patients at specialist centres. \*Dependent on the severity of symptoms and how quickly remission needs to be induced.

Nota: Tomado de Ulcerative colitis (2012)

La figura 22 expone los principales procedimientos quirúrgicos que se realizan en los pacientes con CU. Estos varían desde una proctocolectomía con esfínter anal conservado, ileostomías temporales o la realización de “pouches” o bolsas en colon que pueden ser de en forma de J o en forma de S. Este es el último escalón de tratamiento que se le ofrece al paciente,

pero conlleva a riesgos y a la posibilidad de necesitar una colonostomía, que provoca un cambio en el estilo de vida del paciente considerable, y que además sin los cuidados adecuados puede llevar a complicaciones asociadas como infecciones, dermatitis, isquemia o necrosis, obstrucciones, entre otras (Ordás *et al.*, 2012).

Figura 22 Alternativas quirúrgicas para el manejo de la enfermedad de CU



Nota: Tomado de Ulcerative colitis (2020).

## CAPÍTULO III

### 3.1. Marco Metodológico

#### 3.1.1. Enfoque

El trabajo de investigación es de carácter mixto, ya que consiste en una revisión bibliográfica. y se incluirá además información recopilada de entrevistas y cuestionarios que se aplicaran a expertos en el tema. De igual manera, se tomarán datos numéricos de metaanálisis con su respectiva ilustración. para un mejor entendimiento y valoración del alcance de la terapia.

#### 3.1.2. Elaboración de Fuentes de Información

Documento de consulta	Autor(es)	Año	Publicación/título	Datos de referencia	Relación con el tema
Journal Gut Microbes.	Amaratunga, T., Barnes, E., Fisher, M., Kassan, Z. y Anegretti, J.	2017	The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation systematic review and meta-analysis.	Inflammatory bowel disease flares after microbiota transplantation.	Habla sobre los efectos negativos en la EII por el trasplante fecal.
Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.	Brooke, W., Vatanen, T., Cutfield, W. y O'Sullivan, J.	2019	The super-donor phenomenon in fecal microbiota transplantation.	Super donor phenomenon in FMT.	Menciona sobre las características de los donantes.
World Journal of Gastroenterology.	Distrutti, E., Monaldi, L, Ricci, P. y Fiorucci, S.	2016	Gut microbiota role in irritable bowel syndrome. New therapeutic strategies.	Gut microbiota irritable bowel disease.	Explica el papel de microbiota en EII.

Universidad de Costa Rica.	Estrada, S.	2016	Revisión bibliográfica de trasplante de microbiota en pacientes con Clostridium Difficile.	Tesis sobre microbiota fecal en Costa Rica.	Tratamiento con trasplante fecal para tratamiento de infección por Clostridium difficile.
Revista Gastroenterology & Hepatology.	Fisher, M.	2019	Recent research on fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients.	Fecal microbiota treatment inflammatory bowel disease.	Porque es una investigación reciente sobre trasplante fecal para tratamiento con EII.
Medicine Journal.	Ianiro, G., Bibbò, S., Scaldaferri, F., Gasbamini, A., y Cammarota, G.	2014	Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: beyond the excitement.	Fecal transplantation.	Habla sobre el papel de la microbiota en patogénesis de la EII.
Journal of the American Medical Association.	Kao, D. <i>et al.</i>	2017	Effect of oral capsule vs. colonoscopy delivered fecal microbiota transplantation on recurrent Clostridium Difficile infection.	Cápsula microbiota. Trasplante con colonoscopia.	Habla sobre los diferentes métodos de administración del trasplante.
Journal of Inflammation Research.	Lane, E., Zisman, T. y Suskind, D.	2017	The microbiota in inflammatory disease: current and therapeutic insight.	Microbiota in IBD. Therapeutic insight.	Habla sobre el tratamiento actual de la EII.

Therapeutic Advances in Gastroenterology.	Levy, A. y Alegretti, J.	2019	Insights into the role of fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease.	Role of FMT for inflammatory disease.	Menciona trasplante fecal y EII.
Gastroenterology & Hepatology.	López, J. y Grinspan, A.	2016	Fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease.	Microbiota transplantation for IBD.	Menciona trasplante fecal en EII.
An Med (Mex).	Núñez, M., Cebado, M. y Contreras, B.	2017	Trasplante de microbiota fecal: protocolo de estandarización para la selección de donantes.	Trasplante fecal. Selección de donantes.	Menciona protocolo de donantes.
Annals of Gastroenterology.	Ramal, D., Zakhia, K., Ofosu, A., Ofori, E. y Reddy, M.	2018	Fecal microbiota transplantation: donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost effectiveness.	Métodos de trasplante. Costos.	Habla sobre donador, fresco o congelado, y costos.
J Inflamm Res	Sunkura, T., Rawla, P., Ofosu, A. y Gaduputi, V.	2018	Fecal microbiota transplant – a new frontier in inflammatory disease.		
The American Journal of Medicine.	Syal, G., Kashani, A. y Shih, D.	2018	Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: a primer for internists.	Inflammatory disease. Fecal microbiota.	Da un enfoque integral de la enfermedad y su tratamiento.

Journal Gut Microbes.	Weingarden, A. y Vaughn, B.	2017	Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation and inflammatory bowel disease.	Intestinal microbiota. Fecal microbiota transplantation. Inflammatory bowel disease.	Menciona microbiota intestinal, trasplante fecal, EII.
Journal of Gastrointestinal Surgery.	Ambe, R., Campbell, L. y Cagir, B.	2011	A comprehensive review of stricturoplasty techniques in Crohn's disease: types, indications, comparisons, and safety.	Crohn's disease stricturoplasty surgical treatment.	Menciona métodos quirúrgicos para el tratamiento de la EC.
Revista Médica de la Universidad de Costa Rica.	Avendaño, G. y Goussen, C.	2016	Perfil epidemiológico de los pacientes con enfermedad de Crohn, atendidos en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, en la última década.	Enfermedad de Crohn. Epidemiología en Costa Rica.	Menciona la incidencia y prevalencia de EC en el hospital Calderón Guardia.
Medicina Clínica.	Ballester, M., Boscá, M. y Minguez, M.	2018	Enfermedad de Crohn.	Enfermedad de Crohn.	Determina el tratamiento y manejo de la enfermedad de Crohn.

Current Gastroenterology Reports.	Bhutiani, N., Schucht, J., Miller, K. y McClave, S.	2018	Technical aspects of fecal microbial transplantation.	Fecal microbial transplantation.	Expone aspectos técnicos sobre el trasplante fecal.
Mayo Clinic Proceedings.	Feuerstein, J., Moss, A. y Farraye, F.	2019	Ulcerative colitis.	Ulcerative colitis.	Explica el tipo de presentación clínica que se da en la Colitis ulcerativa.
Disease-a-Month.	Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. y Hashash, J.	2018	A comprehensive review and update on Crohn's disease.	Crohn's disease.	Determina el tratamiento actual de la EC
Journal of Digestive Diseases.	Guo, X., Liu, X. y Hao, J.	2020	Gut microbiota in ulcerative colitis: insights on pathogenesis and treatment.	Papel microbiota en la patogénesis y tratamiento de la CU.	Expone el papel de la microbiota para la CU.
Nature Reviews Disease Primers.	Kobayasi, T., Siegmund, B., Le Berre, C., Wei, S., Ferrante, M., Shen, B. y Hibi, T.	2020	Ulcerative colitis.	Colitis ulcerativa.	Menciona los diversos mecanismos patológicos en los que la CU influye.

Clinical Journal of Gastroenterology.	Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S, Naito, Y. y Andoh, A.	2017	Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease.	Papel de la microbiota en la patogénesis de la EII.	Expone las diversas maneras en que la microbiota contribuye con la patogénesis de la EII.
Nature Reviews Disease Primers.	Roda, G., Chien, S., Kotze, P., Argollo, M., Panaccione, R., Spinelli, A. y Danese, S.	2020	Crohn's disease.	Evaluación de severidad de EC.	Indica la manera de abordar pacientes con EC según su grado de severidad.
Digestive Diseases and Sciences.	Ruan, W., Engevik, M., Spinler, J. y Versalovic, J.	2020	Healthy human gastrointestinal microbiome: composition and function after a decade of exploration.	Perfil de las bacterias en un estado saludable.	Describe la microbiota sana, al igual que las funciones de las diversas colonias bacterianas.
Expert Review of Gastroenterology and Hepatology.	Stange, E. y Schroeder, B.	2019	Microbiota and mucosal defense in IBD: an update.	Papel de la microbiota en la patogénesis de la EII.	Expone el papel de la microbiota en la patogénesis de la EII.
Am Fam Physician.	Veathier, S. y Hornecker, J.	2016	Crohn's disease: diagnosis and management.	Manejo y diagnóstico de la enfermedad de Crohn.	Profundiza acerca del manejo y diagnóstico de la enfermedad de Crohn.

Gastroenterology Clinics of North America.	Vingini, S y Surawiecz, C.	2017	Fecal microbiota transplantation.	Trasplante de materia fecal.	Elabora acerca del efecto del trasplante fecal para la EII.
Front Cell. Infect. Microbiol.	Wilson, BC., Vatanen, T., Cutfield, W. y O'Sullivan, J.	2019	The super-donor phenomenon in fecal microbiota transplantation.	Súper donadores de materia fecal.	Determina que hay individuos con una mayor variedad en su microbioma, considerando que puede haber "súper donadores" para el manejo de enfermedades crónicas.

Nota: Elaboración propia (2021)

### **3.1.3. Documentos de consulta**

La información recolectada, que se encuentra en la tabla anterior, se refiere a los documentos utilizados para la realización de los antecedentes nacionales e internaciones de este trabajo de investigación.

Se incluyeron además algunos documentos pertenecientes a las siguientes fuentes de información:

- PubMed: consiste en un sistema de búsqueda de información científica desarrollada por el Centro Nacional de Información de Biotecnología (NCBI) y la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM). Además, permite el acceso a otras entidades, como Medline y sus subcategorías.
- SciELO: pertenece a un proyecto realizado por la Biblioteca Nacional de Ciencias de Salud de España; su objetivo es lograr la difusión de información científica.
- Libros Académicos: únicamente se tomarán en cuenta libros académicos de contenido bibliográfico médico.
- Google Académico: pertenece a la plataforma de Google, pero contiene únicamente documentos científicos que han sido publicados de manera oficial en diferentes entes académicos.
- Página oficial de la CCSS: página web, que contiene la información referente a la situación actual del sistema nacional de salud de Costa Rica.

### **3.1.4. Muestra**

Es un muestreo randomizado de 35 artículos científicos recientes, de los últimos diez años, sobre el trasplante fecal utilizado para EC y CU en pacientes de 18 a 65 años. Sin embargo, se utilizó información relevante de estudios publicados previamente para la realización de la investigación. El tipo de muestra es heterogénea, ya que el rango de edad es bastante amplio, y se tomaron en cuenta tanto hombres como mujeres. Únicamente se incluye información estadística proveniente de Estados Unidos de América.

### **3.1.5. Criterios de Inclusión y Exclusión**

#### **3.1.5.1. Inclusión**

Se tomaron en cuenta artículos acerca del trasplante fecal en pacientes de 18 a 65 años, publicado en los últimos diez años.

### 3.1.5.2. Exclusión

Se excluyen aquellos estudios que tomen en cuenta pacientes fuera del rango de edad establecido de 18 a 65 años, tanto pacientes pediátricos como geriátricos.

### 3.1.6. Unidades de Análisis

Tabla 2 Matriz de codificación. Enfoque cualitativo

<b>Objetivo</b>	<b>Categoría de Análisis</b>	<b>Subcategoría</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Instrumento</b>	<b>Ítem</b>
Determinar si es un procedimiento viable para Costa Rica, al igual que sus ventajas y desventajas en caso de incorporarlo como terapia para la enfermedad de Crohn y CUCI.	Evaluación de la información nacional e internacional sobre la viabilidad del trasplante fecal en Costa Rica.	Ventajas y desventajas del uso del trasplante fecal.	Determinar si es una posibilidad de tratamiento en Costa Rica.	Revisión bibliográfica de artículos científicos.	D
Dar a conocer los resultados obtenidos con la terapia habitual para enfermedad de Crohn y CUCI con aquellos	Revisión de literatura nacional e internacional sobre la terapia habitual vs. terapia con	Comparación de resultados con diversos tratamientos para EII.	Valorar si vale la pena agregarlo como complemento del tratamiento habitual.	Revisión bibliográfica de artículos científicos.	C

obtenidos con la terapia de trasplante fecal.	trasplante fecal.				
Explicar la patogénesis de la enfermedad de Crohn y el papel que juega el microbioma en la misma.	Revisión de literatura nacional e internacional sobre la patogénesis de la enfermedad de Crohn y CUCI.	Papel de la microbiota.	Valorar el papel que juega la microbiota en la patogénesis de la EII.	Revisión bibliográfica de artículos científicos.	B
Caracterizar el procedimiento del trasplante fecal.	Revisión de literatura nacional e internacional sobre el trasplante fecal.	Características del trasplante fecal.	Materia fecal trasplantada de una persona sana a una con EII.	Revisión bibliográfica de artículos científicos.	A

Nota: Elaboración propia (2021)

### 3.1.7. Instrumentos

Para la realización de esta investigación se utilizarán dos tipos de instrumentos para la recolección de datos. El primero consiste en una entrevista, que será grabada para una mayor exactitud al plasmar los datos en la investigación. Esta entrevista consistirá en preguntas abiertas que se le realizarán al Dr. León De Mezerville (E2), quien tiene gran trayectoria en la especialidad de gastroenterología del país, y es sumamente reconocido a nivel nacional. Se incluirá también una entrevista que será aplicada a la Dra. Sileny Luna (E1) que labora como parasitóloga en el Hospital México, y tiene amplia experiencia en la preparación del trasplante fecal para diversas patologías, principalmente para el tratamiento de la infección por *C. difficile*.

### **3.1.7.1. Recolección de datos**

La recolección de datos se llevará a cabo en la última semana del setiembre del 2021. Las entrevistas fueron realizadas por medio de llamada virtual (E1) y de manera presencial (E2). Se prepararon preguntas de antemano, previas a la entrevista, y serán preguntas abiertas, para que el entrevistado pueda expresarse ampliamente y poder brindar todo el conocimiento con el que cuenta respecto al tema.

### **3.1.7.2. Análisis de datos**

Los datos brindados por los especialistas serán analizados de manera sistemática, y se compararán con los datos recolectados con la revisión bibliográfica que se realice.

## CAPÍTULO IV

### 4. Discusión

A continuación, se expondrán la información y resultados recolectados relacionados con la investigación en curso.

#### **Caracterización del trasplante fecal para la EII**

En este apartado se determinarán los requisitos y características necesarias para la realización del trasplante fecal, realizando una comparación de la información recopilada de las diversas fuentes de información con aquella que se recopiló por medio de las entrevistas realizadas a los médicos.

El tratamiento con trasplante fecal para la infección recurrente de *C. difficile* ha tenido resultados excepcionales, por lo cual el interés hacia esta terapia ha tenido un aumento importante en los últimos años. Al haberse asociado la EII con la disbiosis, ha generado la interrogante de si podría ser útil para el tratamiento de la misma. En los últimos años la información al respecto ha aumentado de manera considerable, pero sigue siendo escasa, y enfrenta el obstáculo de la falta de estandarización de los estudios clínicos para una mejor interpretación de los resultados.

En la actualidad, los estudios clínicos que existen no poseen una estructura específica, por lo cual puede influir en la heterogeneidad de los resultados. Aún no existe un protocolo específico para la administración de materia fecal, por lo cual, determinar cuáles son los métodos y frecuencia con la que se debe administrar, permanece impreciso.

Se recopiló información del metaanálisis realizado por Colman y Rubin (2014), donde se seleccionaron un total de cinco estudios de caso que abarcan 20 pacientes, y seis estudios de cohorte con 61 pacientes en total. Para efectos de esta investigación, únicamente se analizarán los datos pertenecientes a población adulta, restándole uno de los estudios pediátricos, con un total de 74 pacientes con EII.

Según Bhutani, Schucht, Miller y McClave (2018), el donador debe ser un individuo que no sea obeso, que no posea ninguna o muy pocas comorbilidades, tatuajes recientes, encarcelación previa o historia de malignidad o enfermedades autoinmunes. Se le deben hacer diversos exámenes, para determinar que el paciente no tenga ninguna enfermedad transmisible, tales como: hepatitis viral, sífilis, VIH, entre otras. Por lo general los estudios serológicos se realizan

en dos ocasiones para posible donador, al igual con exámenes de heces, para descartar la presencia de *C. difficile* y parásitos que preferiblemente son seriados hasta por 60 días.

Tabla 3 Realización del tamizaje y preparación de la materia fecal

¿Cuáles son los requerimientos que se necesita en un donador de materia fecal?
<p>Primero hay que escoger el donador y para eso necesitamos que sea un donador completamente libre de patógenos gastrointestinales, entonces de primera entrada le tenemos que hacer: examen general de heces, sangre oculta, transferrina, análisis de virus, bacterias y para eso utilizamos el panel PCR de diarreas, que es un panel de una casa comercial que analiza diferentes bacterias y virus. También se le hace detección de toxina por <i>Clostridium difficile</i>, importantísimo y también ver si es portador porque no todos los portadores producen toxina. Eso es en las heces.</p> <p>En sangre tiene que hacerse un hemograma completo, hemoglobina glicosilada, porque uno al pasar materia fecal no solo pasa bacteria si no genoma y un montón de cosas que el portador podría ser diabético. Después hay que hacerle la serología: HIV, VDRL, hepatitis A, B y C, CMV y virus de Epstein Barr. Lo que es hepatitis de transmisión no sexual B y C, pero la A como es de transmisión oral, entonces hay que tener mucho cuidado. Con respecto a lo del CMV y Epstein Barr podría tener presencia de leucocitos las heces del donador y podrían estar ahí esos virus porque pueden estar dentro de los leucocitos.</p> <p>No se permite que las heces tengan levaduras, nada de levaduras, podríamos pasar una cándida.</p>

Nota: Elaboración propia (2021)

La Dra. Sileny Luna coincide en el tamizaje que se realiza, pero difiere en la realización del tamizaje seriado de heces. Además, incluye el tamizaje tanto en heces como en sangre. En heces se realiza en el país un examen general de heces, sangre oculta, transferrina, análisis de virus y bacterias por medio del panel PCR que tamiza por 22 patógenos gastrointestinales e incluye, además, de suma importancia, la determinación de toxina *C. difficile*. Por otro lado, en sangre se deben realizar hemoglobina glicosilada, VIH, VDRL, Hepatitis A, B y C, Citomegalovirus (CMV) y por último virus de Epstein-Barr. Los últimos dos son importantes de descartar, porque permanecen dentro de los leucocitos.

Tabla 4 Comparación tamizajes realizados en EE.UU. vs. tamizaje realizado en Costa Rica

Tamizaje según Bhutiani	Tamizaje según Dra. Sileny Luna (E1)
Serología bacterias <i>Treponema palladium</i>	Panel PCR bacterias, parásitos y virus (basado en el panel FilmArray) <i>Campylobacter (C. jejuni/C. coli/C. upsaliensis)</i>
Serología viral	<i>Clostridium difficile</i> toxina A/B
Hepatitis A virus IgM	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
Hepatitis B antígeno de superficie	<i>Salmonella</i>
Anticuerpo hepatitis C	<i>Vibrio (V. parahaemolyticus/V. vulnificus/V. cholerae)</i> , incluida la identificación específica de <i>Vibrio cholerae</i>
Anticuerpo HIB	<i>Yersinia enterocolitica</i>
Citomegalovirus	<i>Escherichia coli</i> enteroagregativa (EAEC)
Virus Epstein-Barr	<i>Escherichia coli</i> enteropatógena (EPEC)
Serología parásitos	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica (STEC <i>lt/st</i> )
Strongyloides stercoralis	<i>Escherichia coli</i> productora de toxina tipo Shiga (STEC <i>stx1/stx2</i> ), incluida la identificación específica del serogrupo O157
Entamoeba histolytica	<i>Shigella/Escherichia coli</i> enteroinvasiva (EIEC)
Exámenes en sangre	<i>Cryptosporidium</i>
Recuento sanguíneo completo	<i>Cyclospora cayetanensis</i>
Panel metabólico	<i>Entamoeba histolytica</i>
Pruebas función hepática (AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total)	<i>Giardia lamblia</i>
Proteína C reactiva	Adenovirus F 40/41
Velocidad de eritrosedimentación	Astrovirus
Estudios en heces	Norovirus GI/GII
Toxina de <i>Clostridium difficile</i>	Rotavirus A
ELISA	Sapovirus GI/GII/GIV/GV
Cultivo de bacterias toxigénicas	Examen general de heces
<i>Salmonella, Shigella, Campylobacter</i> cultivo	Sangre oculta en heces
<i>E. coli O157</i>	

Inmunoensayo <i>H. pylori</i>	Niveles transferrina
Cultivo <i>Enterococcus</i> vancomicina resistente	Exámenes en sangre: Hemoglobina glicosilada VIH VDRL Hepatitis A, B, C CMV Epstein Barr
Estudio viral en heces <i>Adenovirus</i> ELISA <i>Norovirus</i> ELISA o PCR cuantitativa <i>Rotavirus</i>	Indispensable que no haya ninguna levadura (ejemplo: <i>Cándida</i> spp.)
Estudio de parásitos en heces Huevo y parásito detectados por microscopio <i>Microsporidia</i> detectado por microscopio Antígeno fecal para <i>Giardia</i> ELISA para <i>Cryptosporidium</i> ELISA <i>Isospora</i> and Microscopía <i>Cyclospora</i>	

Nota: Elaboración propia, a partir de información recopilada de entrevista a la Dra. Sileny Luna (E1) y del artículo Technical aspects of Fecal Microbial Transplantation (FMT).

Ambos especialistas costarricenses están de acuerdo con que la mejor vía de administración es por medio de endoscopia superior e inferior, porque así se logran alcanzar las porciones de colon e intestino delgado más afectados, y lograr exponerlos a la microbiota directamente para un mejor resultado.

Buthiani *et al.* (2020) coinciden con que en estos métodos de administración se visualizan mejores resultados. En los últimos años se han creado otras vías de administración, como la administración de cápsulas de materia fecal, pero es necesario contar con más datos para determinar su eficacia y adherencia al tratamiento, ya que consiste en tomar al menos 30 cápsulas diarias. Sí cabe resaltar que no se debe tomar en cuenta el uso de enema en aquellos pacientes que se encuentran delicados o en adultos mayores muy friables, y se debería optar por otras vías. Ningún estudio clínico, de los que se tomaron en cuenta para esta investigación, tomó en consideración esta vía de administración. Sin embargo, Vindigni y Surawicz (2017) consideran que es la vía más segura de administración, y que conlleva a menos complicaciones

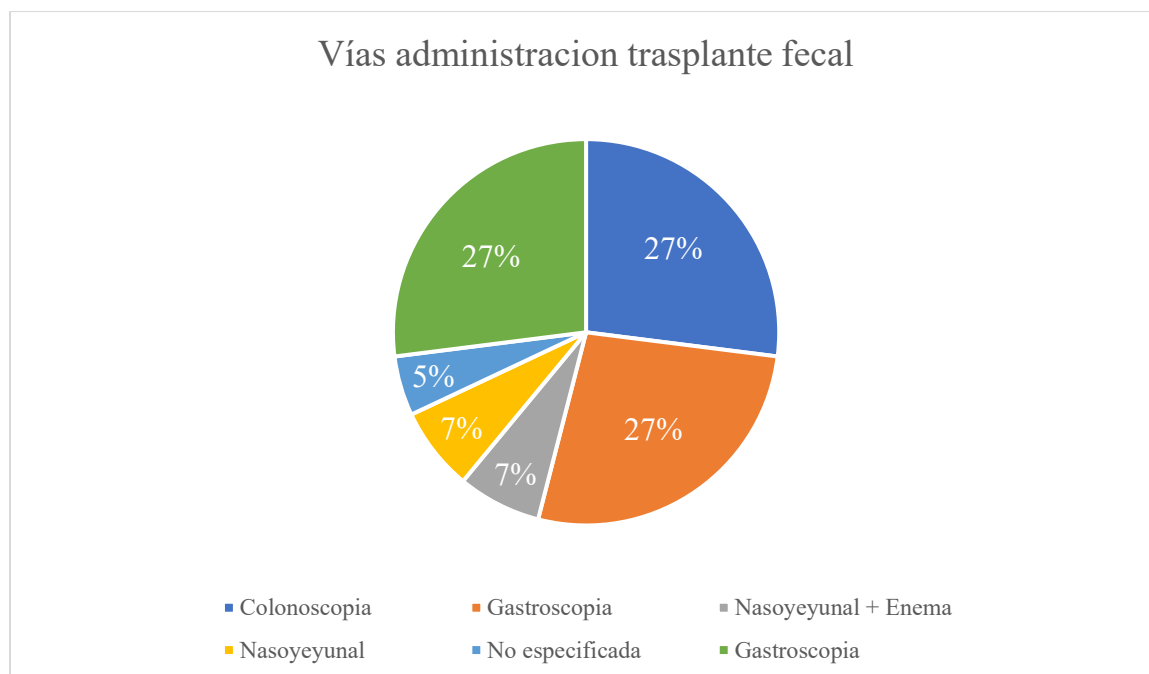
con respecto a la administración del trasplante de heces, y sería una ventaja con respecto a los métodos tradicionales utilizados para este procedimiento

Se recopiló información del metaanálisis realizado por Colman y Rubin (2014), donde se seleccionaron un total de seis estudios de cohorte con 61 pacientes en total. Para efectos de esta investigación, únicamente se analizarán los datos pertenecientes a la población adulta, restándole uno de los estudios pediátricos, con un total de 52 pacientes con EII.

Dentro de las vías de administración que se utilizaron en los diversos estudios clínicos, se encuentran:

- Colonoscopia.
- Vía Nasogástrica.
- Vía Nasoyeyunal.
- Vía Nasoyeyunal con enema.
- Gastroscopia.

Gráfico 1 Vías administración del trasplante fecal

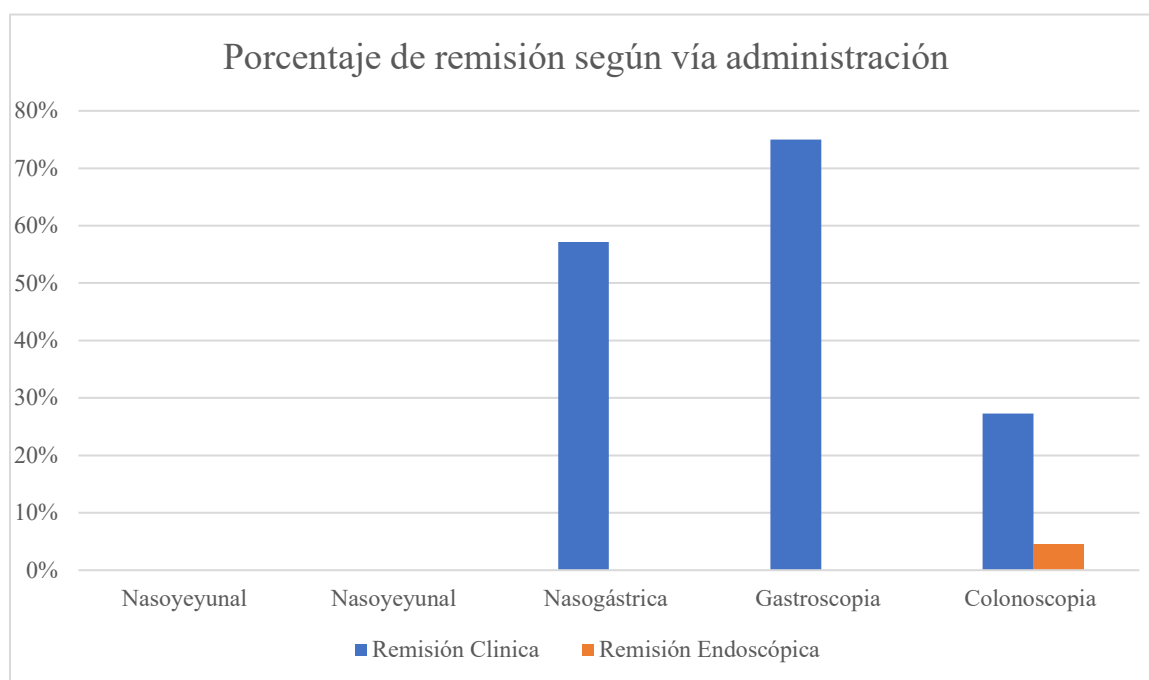


Nota: Tomado de Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis (2014)

Las diferentes vías de administración podría ser un factor determinante en la efectividad del trasplante fecal. Los estudios no especifican qué zonas del tracto gastrointestinal fueron las más afectadas, pero sí hacen mención de la severidad de la enfermedad. Las conclusiones acerca de

las vías de administración determinaron que la vía nasoyeyunal no logró la remisión clínica ni endoscópica de ninguno de los pacientes tratados por este medio (n=9). La colonoscopia se aplicó en un total de 24 pacientes, de los cuales seis de ellos lograron la remisión clínica, pero y únicamente uno la remisión endoscópica. En estos pacientes se utilizaron tanto heces congeladas como frescas; sin embargo, no se logra establecer una relación con respecto a su efectividad. Un total de 16 pacientes recibieron el trasplante por vía gastroscópica, y 12 pacientes lograron la remisión clínica, pero no hay reportes acerca de remisión endoscópica. Por último, la vía nasogástrica fue utilizada en 14 individuos, de quienes ocho lograron la remisión clínica.

Gráfico 2 Porcentaje de remisión según vía de administración



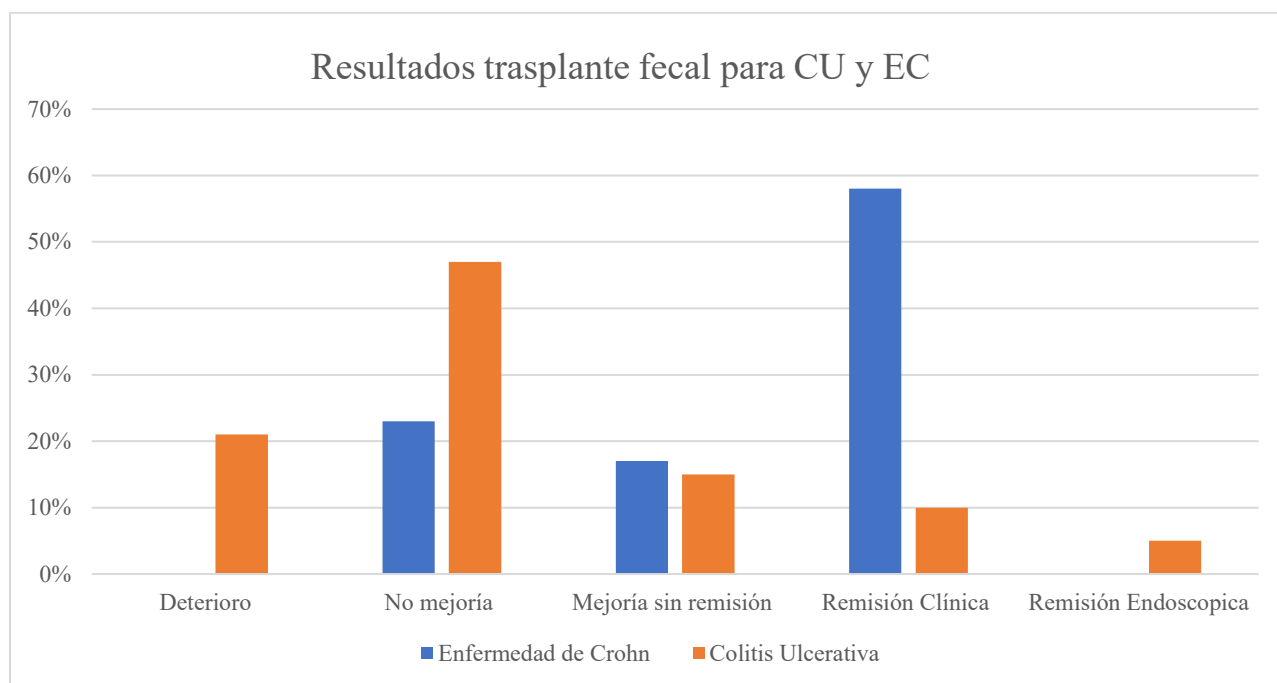
Nota: Tomado de estudios de cohorte expuestos en “Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis” (2014)

Es importante destacar que los pacientes que lograron remisión clínica fueron en su totalidad pacientes con EC; los pacientes con CU tuvieron resultados menos significativos. De los 23 pacientes con CU que formaron parte de los estudios de cohorte, un 17% presentó un deterioro de su condición, situación que no se evidenció en ninguno de los pacientes con EC. Sin embargo, también se cuenta con un porcentaje de pacientes que no tuvieron respuesta alguna al procedimiento con un 21% para aquellos con EC y el 39% para CU. Un solo paciente con CU logró remisión histológica y clínica, una meta que no logró ninguno con EC.

Cabe destacar que lograr la remisión de estos pacientes no es tarea sencilla, y se debe cumplir con diversos requisitos. Para lograr la “deep remission” que menciona el Doctor De Mezerville, se debe lograr una remisión clínica, endoscópica e histológica, por lo cual no se esperaría que el trasplante fecal lograra cumplir con las tres por sí solo. El principal objetivo del trasplante fecal es lograr una mejoría en la calidad de vida del paciente, y probablemente el uso de terapia combinada con el tratamiento habitual colaboraría a llegar a esta meta.

Dentro de los resultados recopilados por Colman y Rubin (2014) se cuenta con datos de pacientes que tuvieron una mejora clínica, pero sin datos de remisión, representando un 13% de los individuos con CU. Estos pacientes, si bien no lograron una remisión total, sus resultados no son despreciables, ya que lograron una reducción de 3 a 4 puntos en la escala de severidad de Mayo utilizada para clasificar estos individuos.

Gráfico 3 Resultados trasplante fecal para Colitis Ulcerativa y Enfermedad de Crohn



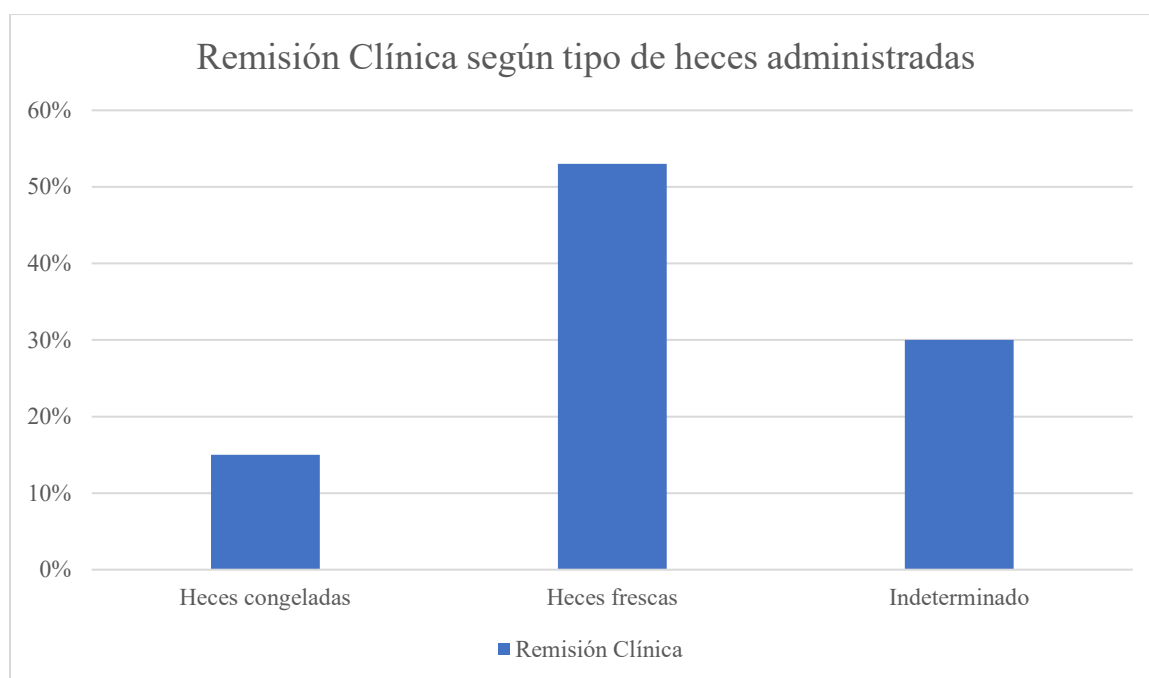
Nota: Tomado de estudios de cohorte expuestos en “Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis” (2014)

Los individuos con EC, que lograron remisión clínica, pertenecían a diferentes grados de severidad, incluyendo grados de leve a moderada severidad, refractario a tratamiento, e incluso enfermedad activa. El paciente con CU presentaba una severidad de leve a moderada. Lo que

sí tienen en común estos 26 pacientes es que recibieron una administración única de trasplante fecal, y no recibieron ningún tipo de antibiótico previo al procedimiento. Angelberger *et al.* (2013) fueron los únicos autores que incluyeron un esquema antibiótico dentro de su estudio, y fueron quienes presentaron un mayor porcentaje de deterioro.

Se debe rescatar que del total de estudios de cohorte (cinco) que obtuvieron datos de remisión, tres de ellos recibieron heces de un familiar de primer grado, pero también se cumplió remisión en el estudio realizado por Vaughn *et al.* (2014) y logró la remisión clínica en un 44%. Igualmente, el tamaño de la muestra es muy pequeño como para poder generalizar estos datos, y se deben realizar más estudios, para determinar cuál es la mejor manera de administración y preparación de las heces.

Gráfico 4 Remisión Clínica según tipo de heces administradas

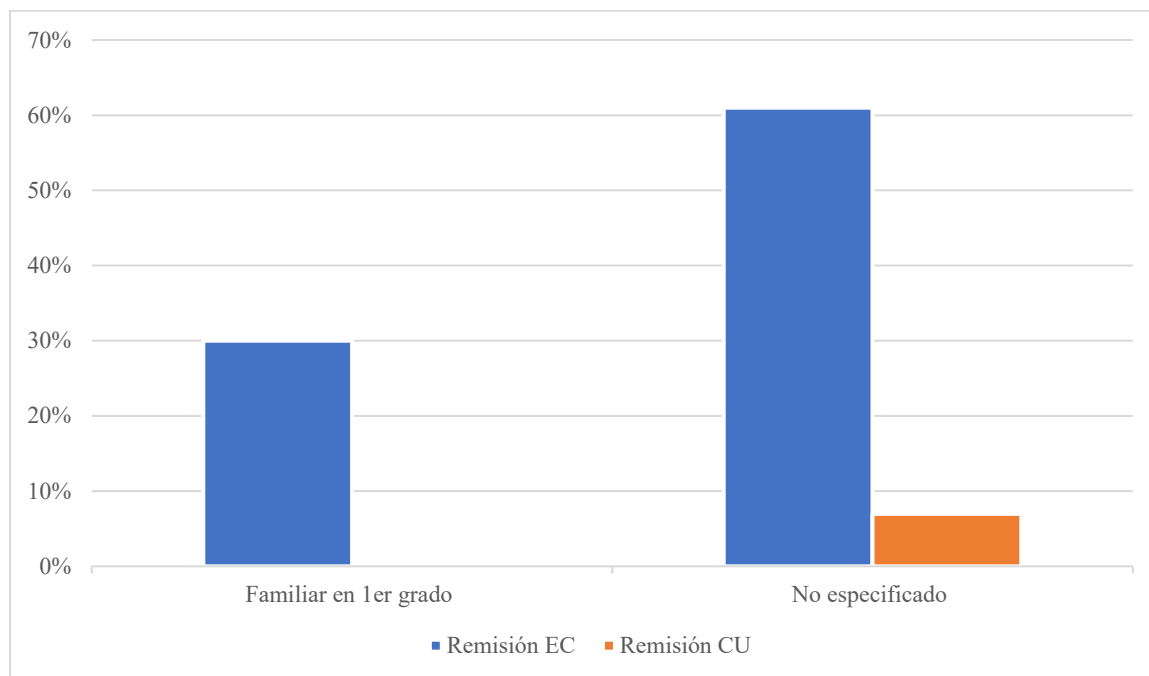


Nota: Tomado de estudios de cohorte expuestos en “Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis” (2014)

Los donadores que se tomaron en cuenta en todos los estudios incluyen parientes de primer grado, personas no relacionadas con el paciente, personal de salud del hospital, e incluso personas escogidas propiamente por el paciente. Suskind *et al.* (2014) fueron de los autores que recibieron resultados más alentadores, donde de los nueve pacientes con EC, ocho lograron la remisión clínica. Este no determina el tipo de heces que utilizaron, pero sí especificaron que la materia fecal fue donada por familiares, específicamente los padres de los pacientes. Zhang *et*

al. (2013) fueron los otros autores que demostraron un mejor resultado con 12 pacientes que lograron la remisión clínica del total de 16 pacientes. Sin embargo, no especifican quiénes fueron los donadores de las heces. Realmente no se logra determinar si este es un factor determinante o no.

Gráfico 5 Tipo de donador en pacientes que lograron remisión



Nota: Tomado de estudios de cohorte expuestos en “Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis” (2014)

Con respecto a los efectos secundarios o adversos, asociados al tratamiento con trasplante fecal, son principalmente asociados a la vía de administración, y se mencionan molestias o irritación de la mucosa que el paciente percibe. La doctora Sileny Luna menciona que el procedimiento por vía endoscópica conlleva a un riesgo de broncoaspiración, que en conjunto con la infección podrían representar las complicaciones más graves del procedimiento. Considera, desde su experiencia, que el trasplante fecal es bastante inocuo, y por lo general los pacientes únicamente refieren eructos con sabor a heces, posterior al procedimiento.

Tabla 5 Efectos adversos tras realización del trasplante fecal

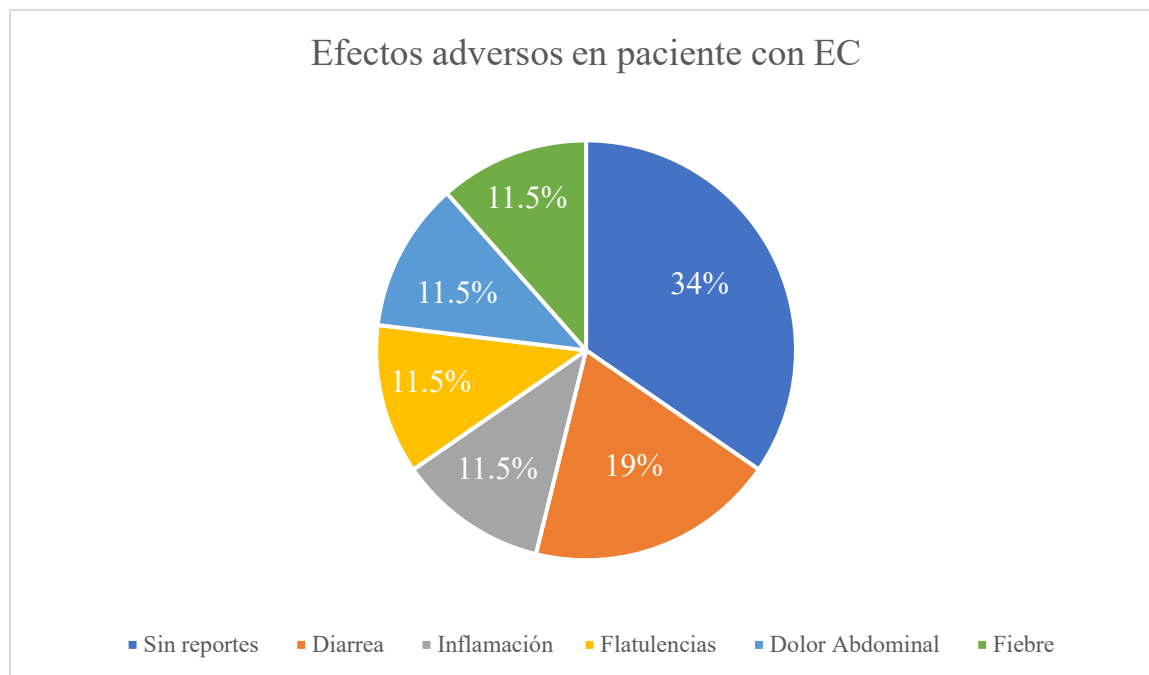
<p>1. ¿Qué efectos adversos son esperables tras la realización de un trasplante fecal?</p>
<p>Durante el trasplante la principal complicación es que el paciente broncoaspire y por eso se pide que el paciente esté en ayunas. En el hospital no se seda el paciente, se hace despiertos, solo en ciertas condiciones específicas no se seda al paciente. La principal complicación que podría haber es una infección, pero es poco probable si se hace el tamizaje correctamente.</p> <p>Los pacientes sí refieren que cuando es por vía nasogástrica es eructos con sabor a heces. Cuando se le hace el trasplante por colonoscopia y no se le hace enema previo entonces tienen aún heces propias de ellos, entonces suelen defecarse durante el procedimiento o posterior, pero son las heces propias de ellas no del trasplante, porque es fácilmente distinguible porque uno ya vio el color del instilado entonces uno sabe que son las heces de propias del paciente. Casi que es imposible decirle al paciente que no defeque porque ya es un reflejo propio, más si están despiertos.</p> <p>Otra cosa es que a ellos hay que inclinarlos (cabeza más baja que las piernas) para ayudarles a que no se devuelvan las heces.</p> <p>En general los pacientes se quejan de los eructos.</p>

Nota: Elaboración propia (2021)

Según datos brindados por Colman y Rubin (2014), recopilados de los estudios de cohortes que se analizaron, los efectos adversos se hicieron presentes principalmente en el día posterior al trasplante, incluso a las pocas horas de haber realizado el procedimiento, que en su mayoría fueron autolimitados, y ninguno de los pacientes presentó síntomas posteriores al día tres de la administración del mismo.

En los siguientes gráficos se exponen los principales efectos adversos asociados al trasplante de heces, según la enfermedad del paciente (CU y EC).

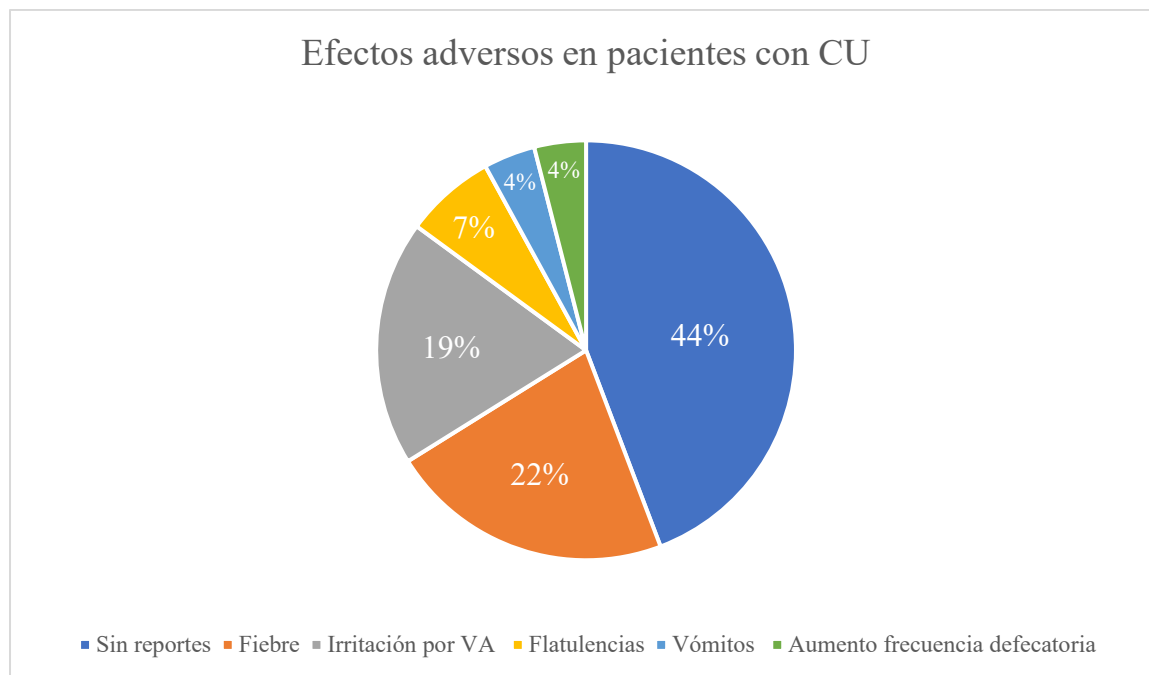
Gráfico 6 Efectos adversos asociados al trasplante fecal en pacientes con Enfermedad de Crohn



Nota: Tomado de estudios de cohorte expuestos en “Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis” (2014)

Dentro de los principales síntomas asociados al trasplante de heces se encuentran: dolor abdominal, flatulencias, inflamación y diarrea. Ninguna de estas complicaciones compromete la vida del paciente, y todas fueron autolimitadas. Desgraciadamente, múltiples estudios no reportaron síntomas adversos, sin embargo, esto no descarta que se haya presentado alguna complicación.

Gráfico 7 Efectos adversos asociados al trasplante fecal en pacientes con CU



Nota: Tomado de estudios de cohorte expuestos en “Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis” (2014)

Dentro de los síntomas expuestos en pacientes con CU que participaron en los estudios, se mencionan los siguientes síntomas: fiebre, irritación por la vía por la cual se administró, flatulencias, vómitos y aumento en la frecuencia defecatoria. El porcentaje asociado a la vía de administración está relacionado únicamente con la vía nasoyeyunal, y las otras vías endoscópicas no asociaron ninguna molestia.

No se establece una gran diferencia entre los síntomas percibidos por los pacientes con CU y EC. La vía de administración también representa un factor importante para la aparición de síntomas posteriores al trasplante fecal. Los síntomas suelen ser autolimitados, y la única intervención que se reportó para la resolución de los mismos fue el uso de acetaminofén como antipirético.

Una de las grandes preocupaciones de los médicos, acerca del uso de esta terapia, es el riesgo asociado de infecciones. Sin embargo, ninguno de los estudios que se tomaron en cuenta mencionó la aparición de esta complicación. Este es un factor importante a tomar en cuenta, porque la invasión de algún microorganismo podría representar, incluso, un riesgo a largo plazo, que no se haya visualizado dentro del período de observación de estos pacientes. Parte de los esfuerzos para prevenir la misma constituye en el uso de antibióticos previo a la

aplicación del procedimiento. Con la profilaxis antibiótica, esta tampoco está protocolizada; sin embargo, distintos estudios mencionan el uso de los siguientes esquemas:

- Vancomicina, Metronidazol y Rifampicina: por 5 a 10 días previo al trasplante fecal, en conjunto con la preparación colonoscópica usual.
- Metronidazol: por 5 a 10 días previo al trasplante fecal, en conjunto con la preparación colonoscópica usual.

Vindigni y Surawicz (2017) hicieron una recopilación de los efectos adversos visualizados posteriores al trasplante fecal, no obstante, no asociados a pacientes con EII, sino que incluyeron otras indicaciones para su aplicación. Los efectos adversos se comparten sin importar la razón por la cual se administró el trasplante fecal, y no ha habido asociaciones de infección en ninguno de los pacientes estudiados. No obstante, los riesgos más severos se asocian a la vía de administración.

Tabla 6 Efectos adversos del trasplante fecal en pacientes con EII comparado con pacientes con infección por *Clostridium difficile*

Efectos adversos del trasplante fecal en pacientes con EII	Efectos adversos del trasplante fecal en pacientes con infección por <i>Clostridium difficile</i>
Fiebre. Diarrea. Inflamación abdominal. Flatulencias. Dolor abdominal. Irritación mucosa según vía de administración. Vómitos. Aumento de la frecuencia defecatoria.	Náuseas. Vómitos. Dolor abdominal. Inflamación abdominal. Flatulencias. Diarrea o constipación. Fiebre bajo grado. Aspiración asociada a la sedación. Síntomas asociados a la endoscopia (sangrado o perforación). Infección o sepsis (principalmente a largo plazo). EII. EII postinfecciosa.

Nota: Elaboración propia, a partir de datos recopilados de “Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Journal of Crohn’s and Colitis” y “Fecal Microbiota Transplantation”

### Patogénesis y papel de la microbiota en la EII

El segundo objetivo pretende desarrollar el papel de la microbiota para la patogénesis de la EII.

Los cambios en la población bacteriana varían según la patología que le afecte. Se ha asociado que las zonas de mayor afectación de la EC y CU suelen ser las zonas epiteliales, que suelen tener las concentraciones bacterianas más altas. Si bien aún no se entiende en totalidad su papel en la patogénesis de la EII, si se ha logrado determinar ciertas alteraciones de la microbiota según la patología de fondo. Estas se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 7 Cambios en la población microbiana en la EC y CU

Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerativa
Disminución <i>Bacteroidetes</i> .	Disminución <i>Bacteroidetes</i> .
Disminución <i>Firmicutes</i> .	Disminución <i>Firmicutes</i> .
Disminución de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> .	Disminución <i>Clostridium</i> Subgrupo XIVab.
Aumento <i>Candida spp.</i>	Disminución ácidos grasos.
Aumento enterobacterias.	Aumento <i>Candida spp.</i>

Nota: Elaboración propia: comparación de datos de artículos de Roda, Chien y Kotze (2020), y Guo, Liu y Hao (2020)

Dentro del metaanálisis realizado por Colman y Rubin (2014) mencionan en su análisis que un total de seis estudios valoraron las muestras de heces tanto del donador como del recipiente, pero únicamente Kump *et al.* (2013) estudiaron la microbiota a partir de muestras de la mucosa. Angelberger (2013) reportó que se logró establecer que un paciente, de los cinco que estudió, lograra mantener la misma concentración microbiana del donador por al menos 12 semanas.

También logra hacer una relación entre el grado de severidad por la escala Mayo con una sobre-presentación de enterobacterias y disminución en *Lachnospiraceae* en pacientes con CU. Kump *et al.* (2013) determinaron una reducción de los *Proteobacterias* y un aumento de los *Bacteroidetes* tras el procedimiento. Además, se visualizó que solo en un 50% de los pacientes permanecía la microbiota similar a la del donador; sin embargo no se logró establecer una relación de este factor con la clínica de los pacientes.

Damman *et al.* (2014) si lograron establecer que un aumento de la *Gordonibacter pameleae* mejoraba los resultados en la escala de UCDAI (Ulcerative Colitis Disease Activity Index), que determina la severidad de la CU según los síntomas del paciente y la evaluación del médico a cargo.

Entre los resultados publicados de los estudios randomizados, se encontró una diferencia esencial: los pacientes que responden al trasplante fecal poseían una mayor concentración de bacterias productoras de butirato. Las principales bacterias asociadas a esta función son:

- *Ruminococcus*.
- *Blantia*.
- *Lachnospiraceae*: principalmente *Roseburia* y *Faecalibacterium*.

Estas bacterias no se adquieren tras el trasplante fecal, o al menos no se ha determinado que sea así. No obstante, sí se logró demostrar que quienes poseían estas bacterias y recibían el trasplante fecal mejoraban su actividad metabólica, principalmente del butirato a través de metabolismo del butanoato, biosíntesis y degradación secundaria de metabolitos y toxinas bacterianas.

Vermiere *et al.* (2012) estudiaron únicamente pacientes con EC, donde analizaron tanto las heces del donador como el recipiente previo al procedimiento. La principal diferencia que notaron fue que las heces se encontraban en grupos (“clusters”) a un nivel filogenético. Tras el trasplante de heces, se visualizó que los cambios en la microbiota permanecían hasta por ocho semanas. Por otro lado, Vaughn *et al.* (2014) estudiaron por medio de secuenciación de ADN, y determinaron que la microbiota colónica sí tuvo una taxonomía menor de bacterias patológicas. Únicamente se encontraron cambios en la microbiota intestinal, y no se reportó ningún cambio a nivel de las uniones intercelulares.

Tabla 8 Características de microbiota saludable

<p>¿Qué características de la microbiota son las que se consideran “saludables” y cómo se determina esto en un donante o incluso en el paciente?</p>
<p>Los firmicutes y bacteroidetes son los que más estamos buscando, principalmente firmicutes. Estos son dos grupos que todos deberíamos de tener. Aquí también entra el blastocisto; hay gente que dice que todos deberían de tener y otros que no; entonces no hay un consenso. Otros dicen que es necesario que tenga levaduras, pero no podemos tener en todos levaduras. No podemos decir que sí siempre tienen que tener, pero sí se han visto grupos de bacterias que sí son necesarios tener. Pero si firmicutes y bacteroidetes son los que más se necesitan, hay muchos más, pero estos dos son los que siempre deberían estar presentes.</p>

Nota: Elaboración propia (2021)

Al igual que la opinión de ambos autores, la Dra. Luna (E1) considera que los *Firmicutes* y *Bacteroidetes* son fundamentales para mantener la integridad de la mucosa. Su consiguiente disminución ocasiona que otras bacterias, principalmente enterobacterias, puedan penetrar a zonas más profundas, provocando una reacción inmune importante, que es el factor indispensable que caracteriza la EII. La especialista costarricense resalta la importancia de los

*Firmicutes*, y Roda *et al.* (2020) coinciden, ya que describen que la disminución del mismo provoca un aumento en la permeabilidad vascular y da espacio a un aumento de *E. Coli* y una penetración profunda del epitelio.

El principal obstáculo, que se enfrenta para determinar el papel de la microbiota en la fisiopatología de la EII, es que no se ha logrado evidenciar si la alteración de la microbiota es una causa o, por el contrario, una consecuencia de la enfermedad (Browne *et al.*, 2017). Resulta difícil valorar este factor, a raíz de su etiología multifactorial, que caracteriza la patología de la EII. Si bien no se han podido establecer estos cambios en la microbiota y su consecuente efecto sobre el epitelio intestinal, se cree que estos cambios que se han logrado identificar como los expuestos en la Tabla 8 podrían funcionar incluso como marcadores de enfermedad.

Tabla 9 Requerimientos materia fecal

¿Cuáles son los requerimientos que se necesita en un donador de materia fecal?
No se permite que las heces tengan levaduras, nada de levaduras, podríamos pasar una cándida.

Nota: Elaboración propia (2021)

En ambas patologías que envuelven la EII hay un aumento de *Candida spp.*, lo cual resulta interesante, ya que la Dra. Luna rechaza cualquier tipo de donador que presente en su muestra de heces cualquier rastro de levadura. De igual manera, es importante recordar que la *Candida spp* es un microorganismo usual en la materia fecal de un individuo saludable, y probablemente su aumento sea uno de los principales indicios de la alteración de la microbiota intestinal. Ante una disminución de los *Firmicutes* y *Bacteroidetes* logra darle un espacio a la *Candida spp.*, y así poder crecer de manera descontrolada; sin embargo, no provoca una reacción inflamatoria tan severa como otros microorganismos.

### **Resultados con la terapia habitual en comparación con el tratamiento con trasplante fecal**

En Costa Rica, el tratamiento para la enfermedad de Crohn incluye el uso de corticoides, medicamentos 5-ASA, medicamentos biológicos e inmunomoduladores. La cirugía es la última opción ante el fallo del tratamiento, para lograr la remisión y sus consecuentes complicaciones.

Tanto Rada *et al.* (2020) coinciden con que medicamentos como la mesalanina no es tan eficaz para el tratamiento de EC. El Dr. De Mezerville (E2) considera que reacciona mejor a azatioprina o mercaptopurina, mientras que Rada *et al.* (2020) asocian esta falta de efectividad

a una falta de claridad si su efecto terapéutico actúa para la inducción o mantenimiento de la remisión.

Con respecto a los corticoides, Rada *et al.* (2020) indican que se requieren dosis mayores para lograr la inducción de la remisión, pero no deberían utilizarse para el mantenimiento de la misma. Además, Gajendran *et al.* (2018) indican que la popularidad de la budesónida ha ido en aumento, por su buena respuesta para casos leves a moderados, pero sí mencionan que su capacidad para inducir la remisión es cuestionable, por lo menos con la información con la que se cuenta actualmente. Una de sus principales diferencias es su vía de administración, que es tópica, lo que le confiere menos efectos adversos.

Tabla 10 Manejo de la EC en Costa Rica

¿En qué consiste el tratamiento habitual de la EII tanto a nivel privado como a nivel de seguridad social?
<p>Cuando uno se sienta con un paciente que tiene enfermedad de Crohn, ahí la situación es un poco más compleja porque la respuesta a mesalazina no es buena. La respuesta es mejor a los biológicos, azatioprina u otros inmunosupresores como metotrexato o algunos de esos. Entonces en Crohn lo que utilizamos es un biológico y un esteroide generalmente. En mi experiencia usé más infliximab o adalimumab. Donde hay más estudios con biológicos en la Universidad de Chicago y utilizan otros como el Belimumab y otras cosas que yo nunca he utilizado. Los únicos biológicos que yo he utilizado es infliximab y el adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn.</p>

Nota: Elaboración propia (2021)

Por otro lado, el Dr. De Mezerville (E2) suele utilizar los corticoesteroides en combinación con biológicos, usualmente la combinación comprende infliximab/adalimumab con un esteroide. No hace mención del uso de budesonida, e inicia el tratamiento con prednisona para una rápida inducción de la remisión. Si hace mención de sus efectos adversos, tales como la hipertensión (HTA), cataratas, infecciones y Diabetes Mellitus (DM).

Tabla 11 Uso de Mesalazina para el tratamiento de la EC

¿En qué consiste el tratamiento habitual de la EII tanto a nivel privado como a nivel
---

de seguridad social?

Cuando uno se sienta con un paciente que tiene enfermedad de Crohn, ahí la situación es un poco más compleja porque la respuesta a mesalazina no es buena. La respuesta es mejor a los biológicos, azatioprina u otros inmunosupresores como mectapurina o algunos de esos. Entonces en Crohn lo que utilizamos es un biológicos y un esteroide generalmente. En mi experiencia use más infliximab o adalimumab.

Nota: Elaboración propia (2021)

Según Gajendran *et al.* (2018) el uso de medicamentos tiopurina como la azatioprina o mercaptopurina son útiles para el mantenimiento de la remisión, pero no de la inducción de la misma. Sin embargo, el Dr. de Mezerville prácticamente no le hace mención, ya que considera que tienen una baja respuesta y se dirige al tratamiento con inmunomoduladores como infliximab rápidamente. Sin embargo, su principal preocupación con este tipo de tratamientos es la aparición de infecciones graves como la tuberculosis, la cual comparten Gajendran *et al.* (2018) incluyendo también la infección por hepatitis B.

Tabla 12 Manejo de la CU en Costa Rica

¿En qué consiste el tratamiento habitual de la EII tanto a nivel privado como a nivel deseguridad social?

¿Qué hago yo cuando tengo un paciente con problema de CUCI agudo?, que le hago una endoscopia y tiene una pancolitis o colon izquierdo afectado. Generalmente esos pacientes los inicio con esteroides, algunas veces puede ser hidrocortisona intravenosa o les doy prednisona, o deflacort que es un esteroide que tiene menos efectos adversos. Generalmente empiezo 1.5 mg/kg y le asocio antiinflamatorios tipo sulfasalazina que es lo que tenemos en el seguro social. En la práctica privada les empiezo con mesalazina, que en el país se llama pentasa y es el único que existe en el sector privado, el otro se quitó. La pentasa es un producto que desinflama la pared, que puede venir en presentaciones de tabletas de 500 o granulados, que son de 1 o 2 g. Generalmente puede empezar uno con 4 g o con 6 g. En el mundo ideal debería darse una sola dosis por la mañana, pero a veces a la gente no le gusta tomar tantas pastillas en la mañana, entonces en pacientes les das esteroides más mesalazina. Ya para uno ir dejando uno trata de rápidamente quede sin esteroides por sus efectos temidos de infecciones, por virus u hongos; entonces

se trata de poco a poco ir disminuyendo la dosis máxima de 1.5mg/kg y lo empezamos a bajar. Generalmente uno puede asociar otro inmunomodulador como es la azatioprina que es de 50 mg y uno empieza VO con una tableta y media por día, que son 75 mg. En mi práctica es extraordinariamente útil la azatioprina, nunca he tenido que dejarla en mi vida. Me tocó una paciente que estaba tomando azatioprina por otra cosa y le dio una meningitis por *Cryptosporidium*; entonces eso es el sistema inmune bajo y le dio meningitis, en mi caso no era porque yo lo estaba viendo por hepatitis autoinmune. Eso es lo que haría uno en CUCI: esteroide + mesalazina + modulador de la inmunidad como es esa pastilla (azatioprina).

Nota: Elaboración propia (2021)

Según el Dr. de Mezerville (E2), la CU es de manejo más sencillo y se utilizan los mismos medicamentos disponibles para la EC. Su tratamiento inicia con corticoides, tales como la hidrocortisona intravenosa o prednisona. En esta patología sí considera que el uso de mesalazina es útil, especialmente en conjunto con corticoides. Posteriormente, se busca la manera de ir disminuyendo la dosis de los corticoides, para evitar infecciones por virus u hongos. En este punto se puede asociar otro inmunomodulador. Hace mención de que estos pacientes responden al tratamiento en un 60%, pero en los casos de que no respondan se puede pensar en medicamentos inmunosupresores anti-TNF.

Kobayashi *et al.* (2020) afirman que debe evaluarse el paciente primero por endoscopia, y con base en eso se determina la agresividad del tratamiento; sin embargo, consideran que el uso de tiopurinas debe aún debatirse, ya que consideran que su uso al inicio de la acción es lento, y asocia efectos adversos importantes como pancreatitis, linfoma, entre otros.

De igual manera coinciden con que el tratamiento con medicamentos anti-TNF logra una mayor tasa de remisión y una menor incidencia de cirugía.

Nishida *et al.* (2017) mantienen una postura reservada sobre los anti-TNF, porque ha estudios que exploran la posibilidad de que afecte la microbiota intestinal, principalmente disminuyendo la concentración *F. prausnitzii*, que se caracteriza por su efecto antiinflamatorio, por lo que sería relevante determinar con futuros estudios esta posibilidad.

Tabla 13 Necesidad de cirugía en pacientes con EII

¿En qué consiste el tratamiento habitual de la EII tanto a nivel privado como a nivel de seguridad social?
En CUCI los pacientes que requieren cirugía ronda en menos del 10%, y en Crohn sí puede ser 10% que requiere cirugía.

Nota: Elaboración propia (2021)

Si estas medidas no resultan exitosas, al menos un 15% de los pacientes con CU requerirán de cirugía, según datos de Feuerstein *et al.* (2019); mientras que el Dr. de Mezerville sostiene que es un porcentaje menor al 10% de los casos. Por otro lado, en la enfermedad de Crohn los pacientes sí requieren mayor cantidad de intervenciones quirúrgicas, donde hasta un 57% de ellos requieren al menos una cirugía (Veathier y Hornecker, 2018).

Respecto al trasplante fecal como terapia para la EII, Sunkara *et al.* (2018) mencionan que, estudios preliminares en pacientes que recibieron esta terapia tanto para EC como para CU, han tenido resultados prometedores, donde se logró la remisión clínica de múltiples casos, y en menor medida remisión histológica y endoscópica.

Syal *et al.* (2018) hacen mención de un estudio, en el cual en 122 pacientes de quienes 79 padecían de CU, 39 de EC y 4 de colitis no clasificada. en pacientes con EC se logró una tasa de remisión del 64%, en comparación con pacientes con CU, donde solo el 22% logró la remisión.

Datos adquiridos en estudios pequeños de pacientes vía nasogástrica no parecen ser prometedores, a diferencia de aquellos pacientes que lo recibieron por enema o colonoscopia. Sin embargo, estos datos han sido extraídos de estudios muy pequeños, como para tomarlos en cuenta como relevantes.

Maayedi *et al.* (2015) tomaron 75 pacientes con CU para un estudio randomizado, en los que recibían trasplante fecal o placebo por enema cada seis semanas. Los resultados fueron favorecedores para el trasplante fecal sobre aquellos del placebo, ya que se logró un 24% de remisión contra un 9% del placebo (Syal *et al.*, 2018).

Se menciona un metaanálisis, en el cual se incluyen 140 pacientes con CU, y se demostró un 52% de remisión, por lo cual se considera que esta terapia debe incluirse dentro del esquema

de inducción a remisión, e incluso podría llegar a disminuir la necesidad de recurrir a terapia inmunosupresora por periodos prolongados.

Los datos sobre su eficacia para la EC son más reducidos, y se encuentran seis estudios de cohorte, donde en 71 se tomaron pacientes con esta patología y se logró remisión en un 52% de aquellos que recibieron el trasplante fecal. Desgraciadamente la información acerca de su efectividad es bastante limitada, por lo cual Syal *et al.* (2018) consideran que se debe recopilar mayor información al respecto.

Un 34% de pacientes con CU logró la remisión tras ocho semanas de trasplante fecal intensivo, y presentaron recaída a las 16 semanas. De igual manera, pacientes con EC tuvieron una respuesta a las cuatro semanas tras la aplicación de un solo trasplante fecal, con aparición de recaída a las ocho semanas (27% de casos) y 12 semanas en 45% de los casos.

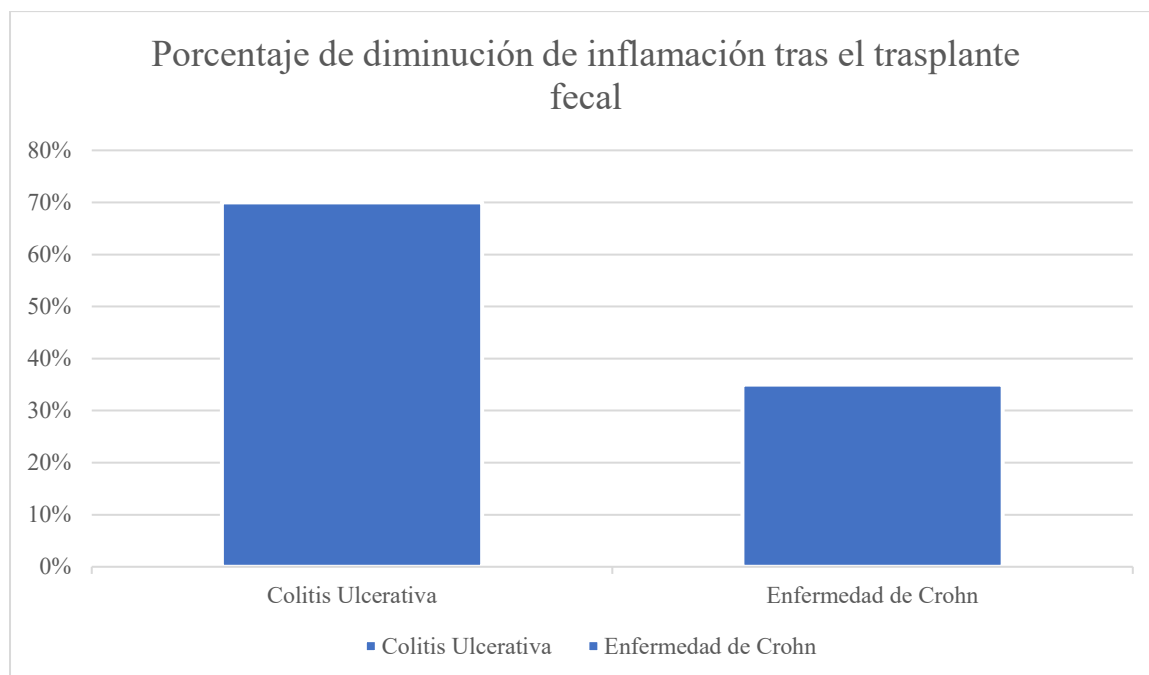
Tabla 14 Porcentaje esperado de respuesta ante el uso de trasplante fecal para EII

<p>1. ¿Qué respuesta esperaría usted tener al tratar un paciente con EII con trasplante fecal?</p>
<p>Lo que es en CUCI una mejoría de 70% y en Crohn un 30-40% de disminución de la inflamación, solo haciendo el trasplante sin haberlo asociado a nada más. Ese porcentaje nos habla de disminución de síntomas, y una mejora en la calidad de vida. Es mucho; hay que recordar que en estas enfermedades tenemos el concepto de “Deep remision” que es la que se curó clínica-, endoscópica- e histológicamente, que es lo que uno busca con el tratamiento de EII, especialmente de CUCI.</p>

Nota: Elaboración propia (2021)

El Dr. De Mezerville concuerda con que es una terapia que promete grandes avances en la EC y CUCI. Mencionó que en pacientes con CU se logró una mejoría del 70% y en EC de un 30-40% de la inflamación, lo que conlleva a una mejor calidad de vida por disminución de la sintomatología. Sin embargo, cabe recalcar que esto hace referencia únicamente a la remisión clínica y no a la remisión endoscópica ni histológica, pero es un avance que mejoraría considerablemente la calidad de vida de los pacientes.

Gráfico 8 Porcentaje de disminución de inflamación tras trasplante fecal sin ningún otro tratamiento asociado en pacientes con Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerativa



Nota: Entrevista realizada a Dr. De Mezerville (E2)

### Tratamiento viable para los pacientes con CU y EC en Costa Rica

Los especialistas entrevistados, para realizar esta investigación, consideran ambos que el trasplante fecal es una terapia que se podría adoptar en el país, principalmente porque es un tratamiento que actualmente se utiliza en Costa Rica para el tratamiento de infecciones resistentes a tratamiento antibiótico por *C. difficile*. No requiere de ningún equipo con el que el país no cuente. Sin embargo, ante la falta de información y estandarización del proceso para el tratamiento de la EII, aún no se ha considerado como una opción de tratamiento para esta patología. No obstante, es un nicho más en el que la investigación costarricense podría aportar información valiosa.

Tabla 15 Opinión acerca del uso de trasplante fecal en Costa Rica para otras indicaciones

11. ¿Considera usted que el trasplante fecal tiene futuro a nivel nacional como terapia para otras enfermedades?
Sí, por supuesto, le veo mucho futuro, pero hay que impulsar el interés de los gastroenterólogos, y hay que experimentar más. Más hoy en día en que el consumo de antibióticos se ha aumentado mucho sin justificación. Además, los pacientes

<p>tienen mucha aceptación al procedimiento; por lo menos los pacientes que tienen <i>Clostridium difficile</i>, que es lo que hacemos en el país.</p>
--

Nota: Elaboración propia, a partir de datos recopilados de la entrevista a la Dra. Sileny Luna (E1)

Tal y como lo expone la Dra. Sileny Luna, la apertura de los pacientes al procedimiento es considerable, y tomando en cuenta la afectación que tiene la EII sobre la calidad de vida de estos pacientes, se podría considerar que esta actitud sería extrapolable a este grupo de individuos. Brindarles otra herramienta de tratamiento para su enfermedad, que podría aumentar el tiempo de remisión probablemente, contribuiría a la disminución de la incidencia de complicaciones y requerimientos de procedimientos quirúrgicos.

Tabla 16 Apertura al trasplante fecal como línea de tratamiento para EII

<p>1. ¿Cree usted que los pacientes tendrían apertura ante una nueva línea de tratamiento como el TF?</p>
<p>Estos pacientes tienen tan mala calidad de vida que, si pueden estar interesados, porque es una opción buena, y siempre lo importante es la escogencia correcta del donante.</p>

Nota: Elaboración propia, a partir de datos recopilados de la entrevista con el Dr. De Mezerville (E2)

El Dr. De Mezerville concuerda con que los pacientes tendrían una gran respuesta a la introducción de una nueva terapia para su tratamiento de la patología. Sin embargo, el principal obstáculo que enfrenta el país es la recepción de heces que cumplan con todos los criterios de tamizaje. Al no tener establecido aun en los protocolos, donde se especifique en qué momento de la evolución de la enfermedad se debe administrar el trasplante fecal, el requerimiento de heces puede ser programado o requerido ante la admisión de un paciente con enfermedad activa. El banco de heces pretende solucionar ambas necesidades, pero establecerlo en el país no es una tarea sencilla. De igual manera se puede prever la respuesta por parte de los pacientes, pero no así la de posibles donadores, por lo cual por el momento no se puede establecer si es un proyecto viable para el país, al menos en la actualidad.

No obstante, se puede aplicar el trasplante fecal como se ha logrado en los últimos años, realizando el tamizaje en el momento requerido de distintos donadores. Este es un proceso

largo, ya que los estudios que se deben realizar son numerosos, y cumplir con los requisitos pueden resultar dificultoso, por lo cual lo ideal sería contar con múltiples donadores para tener una mayor probabilidad de éxito.

El proceso de administración del trasplante fecal es sumamente sencillo, y el país cuenta con especialistas capaces de realizarlos. No se requeriría de un entrenamiento previo, porque ya están familiarizados con el equipo y vías de administración. Por esta misma razón, se podría considerar que Costa Rica está preparada para asumir el reto de iniciar estudios clínicos a nivel nacional, y contribuir al establecimiento de un protocolo de terapia con trasplante fecal para individuos con EII. Si bien la incidencia y prevalencia de la EII en Costa Rica es baja, su aporte podría contribuir a la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

## CAPÍTULO V

### Conclusiones

Si bien el trasplante fecal es un procedimiento relativamente sencillo, conlleva a una preparación y escogencia minuciosa, para evitar cualquier transmisión de patógenos que fuera a perjudicar al paciente. Sin embargo, estudiar las heces del donador puede llevar su tiempo, e incluso dependiendo del lugar donde se realice, puede requerir hasta sesenta días, por lo cual se considera que el trasplante fecal de heces frescas probablemente no sea lo más indicado para pacientes gravemente enfermos.

No se cuenta con gran información acerca de la mejor vía de administración, pero los especialistas consideran que aquellos trasplantes que se apliquen por vía inferior, es decir, por enema o colonoscopia, confieren mejores resultados. Estas vías parecen ser más favorables, porque así se establece contacto directo entre la materia fecal con la porción de la mucosa que se ve afectada por EII. No obstante, puede ser que en un futuro las cápsulas de materia fecal representen el futuro de la terapia.

Es una realidad que la información acerca del uso del trasplante fecal para EC y CU es limitada, y los resultados no resultan concluyentes acerca de su utilidad para estas enfermedades, principalmente porque no se ha determinado un protocolo específico para su estudio y las variables no están bien definidas, por lo cual hacer una comparación justa de los diversos estudios resulta dificultoso, ya que varían tanto en su vía de administración como en su preparación.

A pesar de contar con datos limitados, los resultados de los estudios clínicos resultan alentadores. Si bien se requiere recopilar más información, lograr evidenciar que se logra mantener o inducir la remisión en algunos de los pacientes es un gran paso en el tratamiento de la enfermedad. Se deben interpretar los datos con precaución, ya que la muestra de población no resulta representativa aun, pero los autores permanecen optimistas respecto al futuro de esta terapia para la EII.

Posiblemente el trasplante fecal se limitaría a utilizarse en etapas tempranas de la EII. El tratamiento habitual constituiría para la EC en el uso de prednisona y medicamentos 5-Asa o inmunomoduladores, similar a la CU, solo que en esta el escalamiento a inmunomoduladores es más gradual. Ante una mayor gravedad de los síntomas del paciente,

se requerirían inmunomoduladores o medicamentos anti-TNF, que conllevan a su principal efecto adverso, que es la inmunosupresión.

Este efecto de los fármacos podría suponer un riesgo para la administración del trasplante fecal, principalmente porque la principal preocupación del uso de esta terapia es la posibilidad de infección con algún patógeno, a pesar de hacer todo el tamizaje previo. Esta no ha sido una asociación que se ha hecho a corto plazo, pero persiste la inquietud de si pudiese suceder como un efecto adverso a largo plazo. Por esta misma razón, se deduce que sería mejor utilizar la terapia en etapas tempranas del tratamiento habitual que supone la EII.

Aún no se cuenta con una clara visión de cómo afecta la disbiosis a ambas patologías, aunque sí se ha logrado determinar cuáles son los cambios que sufre. Sin embargo, persiste la interrogante de si esta es una causa o consecuencia de la enfermedad, pero de igual manera se asocia una microbiota saludable a una disminución de la inflamación, por lo cual deriva la posibilidad de su beneficio para la EII. Otra causa por la cual se sospecha que el trasplante fecal tiene resultados tan variados es por la etiopatogenia tan diversa de la EII, y este procedimiento únicamente abarca uno de ellos, por lo cual puede no ser lo suficiente para restablecer el equilibrio de la zona afectada.

Diversos especialistas costarricenses coinciden en que la apertura al trasplante fecal a nivel nacional podría ser viable, y se podría incluir en la gama de tratamientos para la EII. No obstante, consideran que aún no se cuenta con suficiente información al respecto como para iniciar su implementación en Costa Rica. Además, la afectación a la calidad de vida de los pacientes es tan severa que el nivel de aceptación de esta población sería sumamente alto.

Aunque los resultados aún no son contundentes a favor de la terapia con trasplante fecal, estos pueden variar ante el desarrollo de nuevos estudios, y los especialistas en el área permanecen optimistas de que representen en el futuro una herramienta más para hacerle frente a la EII. Es de suma importancia la coordinación de esfuerzos para lograr la unificación de los resultados, y poder cumplir con éxito la estandarización de los mismos, para así tener una mayor visión del alcance de esta terapia para el tratamiento de los diversos grados de severidad que supone la EII.

## Recomendaciones

En la actualidad, el uso del trasplante fecal para la EII aún no está indicado, ya que no se cuenta con resultados homogéneos sobre su efectividad y posibilidad de provocar algún efecto secundario, principalmente a largo plazo, sobre este grupo de pacientes. Por esta razón, la principal recomendación es dirigir las investigaciones hacia un consenso, donde haya una homogenización en la escogencia de los pacientes y donadores de heces, vía de administración, cantidad de trasplantes realizados, tratamientos concomitantes, entre otros factores.

La heterogeneidad de los resultados representa el principal obstáculo que el trasplante fecal debe sobrellevar, tanto para su uso para la EII como para otras patologías donde se ha cuestionado su utilidad.

Por el momento, no se cuenta con suficiente información como para recomendar el uso de esta terapia para la EII. Sin embargo, esto podría variar con el transcurso de los años, ya que los resultados obtenidos de los diversos trabajos de investigación no descartan por completo su efectividad, y coinciden en que podría beneficiar a los pacientes a inducir y mantenerlos en remisión. No obstante, no son conclusiones que se puedan tomar en cuenta aún, debido a que los datos estadísticos son limitados y carecen de homogeneidad en sus variables.

En el país no está autorizado el uso de esta terapia para ninguna patología que no sea la infección por *C. difficile*, que es una situación que comparte con diversos países, incluidos los Estados Unidos de América, con la diferencia de que en el país no se pueden ni siquiera realizar estudios clínicos al respecto. Esto debilita la innovación clínica del país, y por lo tanto la posibilidad de mejorar el tratamiento de estos pacientes. Se recomienda, por lo tanto, valorar las posibilidades y apertura nacional a nuevas terapias, que podrían beneficiar a individuos que padezcan de CU o EC.

Sería sumamente beneficioso, para el futuro de esta terapia, unir esfuerzos y establecer un protocolo que estandarice el método de aplicación para la EII, el cual especifique los diversos factores a tomar en cuenta para un trasplante fecal, y así lograr unificar los resultados y tener una visión más clara del impacto que podrían tener sobre la calidad de vida de estos pacientes.

## CAPÍTULO VI

### Referencias Bibliográficas

- Ambe, R., Campbell, L., y Cagir, B. (2011). *A comprehensive review of Strictureplasty techniques in Crohn's disease: types, indications, comparisons, and safety*. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16(1), 209-217.
- Avendaño, y Goussen. (2016). *Perfil epidemiológico de los pacientes con enfermedad de Crohn, atendidos en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, en la última década*. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*
- Ballester Ferré, M. P., Boscá-Watts, M. M., y Mínguez Pérez, M. (2018). *Enfermedad de Crohn*. *Medicina Clínica*, 151(1), 26-33.
- Bhutiani, N., Schucht, J. E., Miller, K. R., y McClave, S. A. (2018). *Technical aspects of Fecal Microbial Transplantation (FMT)*. *Current Gastroenterology Reports*, 20(7).
- Brooke, W., Vatanen, T., Cutfield, W., y O'Sullivan, J. (2019). *The super-donor phenomenon in fecal microbiota transplantation*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*
- Colman, R. J., y Rubin, D. T. (2014). *Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis*. *Journal of Crohn's and Colitis*, 8(12), 1569-1581.
- Distrutti, E., Monaldi, L, Ricci, P., y Fiorucci, S. (2016). *Gut microbiota role in irritable bowel syndrome*. *New Therapeutic Strategies*. *World J Gastroenterol.*
- Estrada, S. (2016). *Revisión bibliográfica de trasplante de microbiota en pacientes con Clostridium Difficile*. *Universidad de Costa Rica*.
- Feuerstein, J. D., Moss, A. C., y Farraye, F. A. (2019). *Ulcerative colitis*. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(7), 1357-1373.
- Fisher, M. (2019). *Recent research on fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patient*. *Gastroenterol Hepatol (N.Y.)*.

- Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P., y Hashash, J. G. (2018). A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*, 64(2), 20-57.
- Guo, X. Y., Liu, X. J., y Hao, J. Y. (2020). *Gut microbiota in ulcerative colitis: insights on pathogenesis and treatment*. *Journal of Digestive Diseases*, 21(3), 147-159.
- Ianiro, G., et al. (2014.) *Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: beyond the excitement*. *Medicine (Baltimore)*.
- Kao, D. et al. (2017). *Effect of oral capsule vs. colonoscopy delivered fecal microbiota transplantation on recurrent Clostridium difficile infection*. *JAMA*.
- Kobayashi, T., Siegmund, B., Le Berre, C., Wei, S. C., Ferrante, M., Shen, B., ... Hibi, T. (2020). *Ulcerative colitis*. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1).
- Lane, E., Zisman, T., y Suskind, D. (2017). *The microbiota in inflammatory disease: current and therapeutic insight*. *J Inflamm Res*.
- Levy, A., y Alegretti, J. (2019). *Insights into the role of fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease*. *Therap Adv Gastroenterol*.
- López, J., Grinspan, A. (2016). *Fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology & Hepatology*,
- Méndez, J. P. (2016). *Características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital de referencia de Lima-Perú*. *Revista de Gastroenterología del Perú*.
- Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., y Andoh, A. (2017). *Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease*. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 11(1), 1-10.
- Norris, T. (2019). *Fisiopatología. Décima edición. Alteraciones de la salud. Conceptos Básicos*. Wolters Kluwer.
- Núñez, M., Cebado, M., y Contreras, B. (2017). *Trasplante de microbiota fecal: protocolo de estandarización para la selección de donantes*. *Anales Médicos Asociación Médica ABC*.

- Oijeveaar, R. E., Terveer, E. M., Verspaget, H. W., Kuijper, E. J., y Keller, J. J. (2018). *Clinical application and potential of fecal microbiota transplantation*. Annual Review of Medicine, 70 (1).
- Porth, C. M. (2019). *Porth Fisiopatología*. España: Wolters Kluwer.
- Qazi, T., Amaratunga, T., Barnes, E., Fisher, M., Kassan, Z., y Allegretti, J. (2017). *The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation* systematic review and meta-analysis. Gut Microbes.
- Ramal, D., Zakhia, K., Ofosu, A., Ofori, E., y Reddy, M. (2019). *Fecal microbiota transplantation: donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost effectiveness*. Ann Gastroenterol.
- Roda, G., Chien Ng, S., Kotze, P. G., Argollo, M., Panaccione, R., Spinelli, A., y Danese, S. (2020). *Crohn's disease*. Nature Reviews Disease Primers, 6(1).
- Rodríguez, M. G. (2012). *Enfermedad de Crohn*. Revista Medica de Costa Rica y Centroamérica.
- Ruan, W., Engevik, M., Spinler, J., y Versalovic, J. (2020). *Healthy human gastrointestinal microbiome: composition and function after a decade of exploration*. Digestive Diseases and Sciences.
- Stange, E. F., y Schroeder, B. O. (2019). *Microbiota and mucosal defense in IBD: an update*. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 1-14.
- Sunkura, T., Rawla, P., Ofosu, A., y Gaduputi, V. (2018). *Fecal microbiota transplant – a new frontier in inflammatory disease*. J Inflamm Res.
- Syal, G., Kashani, A., y Shih, D. (2018). *Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: a primer for internists*. Am J Med.
- Veathier, B., y Hornecker, J. (2018). *Crohn's disease: diagnosis and management*. Am Fam Physician. 1; 98(11):661-669.
- Villarejo, M. C. (2014). *Fisiología del aparato digestivo*. ACADEMIA.
- Vindigni, S. M., y Surawicz, C. M. (2017). *Fecal microbiota transplantation*. Gastroenterology Clinics of North America, 46(1), 171-185.

Weingarden, A., Vaughn, B. (2016) *Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation and inflammatory bowel disease*. Gut Microbes.

Wilson B.C., Vatanen T., Cutfield W.S., y O'Sullivan J.M. (2019). *The super-donor phenomenon in fecal microbiota transplantation*. Front. Cell. Infect. Microbiol.

## ANEXOS

### **Anexo 1. Entrevista sobre el trasplante fecal: generalidades, técnica y preparación.**

La entrevista fue realizada por la estudiante Karin Steinvorth Looser, y forma parte del proceso investigativo para optar por la Licenciatura en Medicina y Cirugía de la Universidad Internacional de las Américas, con la finalidad de conocer la opinión de gastroenterólogos y expertos en trasplante fecal, para poder enriquecer el presente trabajo investigativo.

La entrevista será grabada para permitir la correcta transcripción de la misma. Toda la información recopilada será utilizada únicamente para fines investigativos.

### **GUÍA DE PREGUNTAS ENTREVISTA A PARASITOLOGA DRA SILENY LUNA**

1. ¿Como se prepara la materia fecal?
2. ¿Como se administra? ¿Cuál es la manera que usted considera más efectiva de administrar?
3. ¿Como se determina la cantidad de materia fecal que se requiere para un trasplante fecal?
4. ¿Cuáles son los requerimientos que se necesita en un donador de materia fecal?
5. ¿Qué características de la microbiota son las que se consideran “saludables” y cómo se determina esto en un donante o incluso en el paciente?
6. ¿Como es que el microbioma logra afectar el sistema inmune?
7. ¿Qué efectos adversos son esperables tras la realización de un trasplante fecal?
8. ¿Qué hace sospechar en un paciente que tiene un desbalance de la microbiota intestinal?
9. ¿Considera usted que el trasplante fecal podría ser beneficioso en un paciente que padece de Enfermedad Inflamatoria Intestinal?
10. ¿Considera usted que el trasplante fecal tiene futuro a nivel nacional como terapia para otras enfermedades?

### **Anexo 2. Respuestas a entrevista realizada a especialista No. 1 (E1)**

1. ¿Como se prepara la materia fecal?

Una vez que elegimos el donador, que cuesta mucho, porque el trasplante en sí es fácil porque es pura técnica, entonces lo que cuesta es encontrar el donador porque todos tienen algo. Yo he probado a veces hasta diez personas diferentes. En el hospital

México se hace el trasplante fecal en pacientes con *Clostridium difficile* hasta su tercer episodio.

Una vez hechos todos los exámenes se hace la preparación de la materia fecal, la preparación del destilado. Se prepara con las heces, que tienen que ser frescas que las haya recogido y las traiga inmediatamente al laboratorio, y tenemos como cuatro horas para trabajarlas, no mucho porque si no, no sirven. Después la preparamos con agua destilada y preparamos el destilado que es lo más sencillo.

No hay una guía universal, entonces cada laboratorio lo prepara según su experiencia, porque no las guías no han llegado a un acuerdo, entonces unas dicen una cosa y otras otra. Con la experiencia que yo he tenido la he ido modificando, porque no son partes iguales, sino que es como calculando porque no puede ser como una receta, es ir viendo la cantidad que le trajeron de muestra. Por ejemplo, lo que dicen algunas guías es utilizar 50 g de heces, yo pido 100 g, 50 g, es más o menos un tarrito de los de las muestras de orina. Cada laboratorio hace su propio procedimiento siempre utilizando los mismos reactivos. Entonces uno va viendo si por ejemplo yo quiero que quede más concentrado entonces menos solución salina.

Al tener las heces ya tamizadas y la solución salina se licua y ya está listo. En general yo no he notado diferencia en si el donador es un familiar o un desconocido, cualquiera de las dos opciones han sido igual de beneficiosas.

2. ¿Como se administra? ¿Cuál es la manera que usted considera más efectiva de administrar?

Por vía nasogástrica y por colonoscopia, para poder cubrir la mayor parte del tracto gastrointestinal.

3. ¿Como se determina la cantidad de materia fecal que se requiere para un trasplante fecal?

Lo que dice el protocolo y las guías internacionales, pero no hay un criterio unificado es que se utilizan 50 g de heces más 1L de agua destilada, pero yo prefiero solución salina que agua destilada. Pero perfectamente puede ser con agua destilada. Siempre recomiendan las guías prepararlo de esta manera, y no varía según patología. A mi

criterio es muy poca materia fecal y por eso opté por pedirle al donador un poco más porque hay que estar haciendo los tamizajes y ahí se va mucho de la muestra, además de que uno no mide la microbiota final, y se pierde mucho en lavados. Sí busco que tengan bastante microbiota, pero es importante que no quede espesa porque si no se taquean las mangueras de los equipos médicos por los cuales se vayan a administrar.

4. ¿Cuáles son los requerimientos que se necesita en un donador de materia fecal?

Primero hay que escoger el donador, y para eso necesitamos que sea un donador completamente libre de patógenos gastrointestinales; entonces de primera entrada le tenemos que hacer: examen general de heces, sangre oculta, transferrina, análisis de virus, bacterias, y para eso utilizamos el panel PCR de diarreas, que es un panel de una casa comercial que analiza diferentes bacterias y virus. También se le hace detección de toxina por *Clostridium difficile*, importantísimo y también ver si es portador porque no todos los portadores producen toxina. Eso es en las heces.

En sangre tiene que hacerse un hemograma completo, hemoglobina glicosilada, porque uno al pasar materia fecal no solo pasa bacteria sino genoma y un montón de cosas, que el portador podría ser diabético. Después hay que hacerle la serología: HIV, VDRL, hepatitis A, B y C, CMV y virus de Epstein Barr. Lo que es hepatitis de transmisión no sexual B y C, pero la A como es de transmisión oral entonces hay que tener mucho cuidado. Con respecto a lo del CMV y Epstein Barr podría tener presencia de leucocitos las heces del donador, y podrían estar ahí esos virus porque pueden estar dentro de los leucocitos.

No se permite que las heces tengan levaduras, nada de levaduras, podríamos pasar una cándida.

5. ¿Qué características de la microbiota son las que se consideran “saludables” y cómo se determina esto en un donante o incluso en el paciente?

Los *Firmicutes* y *Bacteroidetes* son los que más estamos buscando, principalmente *Firmicutes*. Estos son dos grupos que todos deberíamos de tener. Aquí también entra el blastocisto, hay gente que dice que todos deberían de tener y otros que no, entonces no hay un consenso. Otros dicen que es necesario que tenga levaduras, pero no podemos tener en todos levaduras. No podemos decir

que sí siempre tienen que tener pero sí se han visto grupos de bacterias que sí son necesarios tener. Pero si *Firmicutes* y *Bacteroidetes* son los que más se necesitan, hay muchos más, pero estos dos son los que siempre deberían estar presentes.

6. ¿Cómo es que el microbioma logra afectar el sistema inmune?

Ellos producen moléculas necesarias para que el sistema inmune las utilice para así poder defenderse. Pero realmente no es algo en lo que pueda profundizar tanto.

7. ¿Qué efectos adversos son esperables tras la realización de un trasplante fecal?

Durante el trasplante la principal complicación es que el paciente broncoaspire, y por eso se pide que el paciente esté en ayunas. En el hospital no se seda el paciente, se hace despiertos, solo en ciertas condiciones específicas no se seda al paciente.

La principal complicación que podría haber es una infección, pero es poco probable si se hace el tamizaje correctamente.

Los pacientes si refieren que cuando es por vía nasogástrica es eructos con sabor a heces. Cuando se le hace el trasplante por colonoscopia y no se le hace enema previo entonces tienen aún heces propias de ellos, entonces suelen defecarse durante el procedimiento o posterior, pero son las heces propias de ellas no del trasplante, porque es fácilmente distinguible porque uno ya vio el color del instilado entonces uno sabe que son las heces de propias del paciente. Casi que es imposible decirle al paciente que no defeque, porque ya es un reflejo propio más si están despiertos.

Otra cosa es que a ellos hay que inclinarlos (cabeza más baja que las piernas) para ayudarles a que no se devuelvan las heces.

En general los pacientes se quejan de los eructos.

8. ¿Qué hace sospechar en un paciente que tiene un desbalance de la microbiota intestinal?

Diarreas no infecciosas periódicas, son pacientes a los que no les encontramos nada desde el punto de vista fisiológico ni patológico.

9. ¿Considera usted que el trasplante fecal podría ser beneficioso en un paciente que padece de EII?

Si porque es reconstituirle la microbiota al paciente, que muchas veces es la única manera de reconstituirla es por medio de trasplante fecal.

10. ¿Considera usted que el trasplante fecal tiene futuro a nivel nacional como terapia para otras enfermedades?

Si por supuesto, le veo mucho futuro, pero hay que impulsar el interés de los gastroenterólogos, y hay que experimentar más. Más hoy en día en que el consumo de antibióticos se ha aumentado mucho sin justificación. Además, los pacientes tienen mucha aceptación al procedimiento, por lo menos los pacientes que tienen *Clostridium difficile*, que es lo que hacemos en el país.

### **Anexo 3. Entrevista sobre el trasplante fecal: generalidades, técnica y preparación**

La entrevista fue realizada por la estudiante Karin Steinvorth Looser, y forma parte del proceso investigativo para optar por la Licenciatura en Medicina y Cirugía de la Universidad Internacional de las Américas, con la finalidad de conocer la opinión de gastroenterólogos y expertos en trasplante fecal, para poder enriquecer el presente trabajo investigativo.

La entrevista será grabada para permitir la correcta transcripción de la misma. Toda la información recopilada será utilizada únicamente para fines investigativos.

### **GUÍA DE PREGUNTAS A ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA: DR. LEON DE MEZERVILLE**

1. ¿En qué consiste la patogénesis de la EII?
2. ¿En qué consiste el tratamiento habitual de la EII tanto a nivel privado como a nivel de seguridad social?
3. ¿Cuáles son algunos de sus efectos adversos?
4. ¿Considera usted que la calidad de vida de estos pacientes podría mejorar al iniciar un tratamiento concomitante con el trasplante fecal?

5. ¿Cree usted que el porcentaje de cirugías que requieren estos pacientes podría disminuir al incluir el trasplante fecal dentro de su esquema terapéutico?
6. ¿Cuál sería un esquema de tratamiento que incluya el trasplante fecal que usted consideraría correcto?
7. ¿Cuáles son las ventajas y desventajas que usted considera que tiene el trasplante fecal para el tratamiento de enfermedades de índole autoinmune como lo es la EII?
8. ¿Qué respuesta esperaría usted tener al tratar un paciente con EII con trasplante fecal?
9. ¿Cree usted que los pacientes tendrían apertura ante una nueva línea de tratamiento como el TF?
10. ¿Considera usted que este tipo de tratamiento puede incluirse en un sistema de salud pública como lo es la CCSS?

#### **Anexo 4. Respuestas a entrevista No. 2 (E2)**

1. ¿En qué consiste la patogénesis de la EII?

La enfermedad inflamatoria intestinal conocida con las siglas de EII puede ser un factor que ha pasado por diferentes etiologías. Inicialmente pensamos que podía ser esto una entidad que podía tener un grado de problema de autoinmunidad y se consideraba en algún momento que fuera una enfermedad autoinmune. Posteriormente pasamos a una etapa en la que se pensaba que podía ser secundaria a problemas infecciosos y parecían tener ahí los virus algún tipo de actividad viral o también bacterias que podían ocasionar esto. Posteriormente se pensó que podía ser una reacción alérgica alimentaria que podía manifestarse con los datos de enfermedad inflamatoria intestinal que básicamente son colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y la no clasificada que a veces tiene características de CUCI y características de Crohn. Recordar que Crohn afecta todas las paredes del intestino y no solo intestino grueso, sino que cualquier órgano del sistema digestivo y que CUCI solo afecta la mucosa del colon. Entonces autoinmunidad, problemas de infección y/o problemas que tengan que ver con alergias alimentarias. De lo último que uno piensa que da sobre todo la enfermedad es que cada día la EII se ve más en países muy desarrollados, no se ve tanto en países pobres, de hecho, nosotros no tenemos tanta EII como países ricos como Finlandia, Suecia, Estados Unidos... todo parece ser que al industrializarnos cambiamos la microbiota, no es la misma microbiota que tienen los indígenas en Venezuela que la que tienen los ingleses en Londres. Ese

cambio en países industrializados favorece a enfermedades inflamatorias por un problema de la barrera del intestino, y se mantiene un problema de actividad inflamatoria con producción de interleucinas, que te da un estado de inflamación colónica que alguien la definió como el “inflatoma” que se mantiene crónicamente y provoca inflamación. Todo parece depender del cambio de las bacterias beneficiosas de la pared intestinal. Hay algunos estudios donde se le dio seguimiento a niños que en sus primeros tres años tenían otitis, y se les daba antibióticos varias veces y estos antibióticos podría ser que alteraran la microbiota del intestino, y que pasara a una microbiota alterada que causara alteración de la pared intestinal y disminuyera la unión entre las células, se inflamara y ahí comenzara el mecanismo de lo que es actividad inflamatoria por EII. Se ha hecho intento de trasplantar a estos pacientes, ninguno muy exitoso excepto en niños que han respondido bien cuando les dan trasplante de heces. Entonces en la etiopatogenia de la EII ha pasado por varias partes, hasta que ahora es donde hay más arraigo, que es un problema de disbiosis intestinal por alteración de una microbiota en pacientes que se han industrializado mucho y entonces se altera.

2. ¿En qué consiste el tratamiento habitual de la EII tanto a nivel privado como a nivel de seguridad social?

La EII no es lo que yo más veo ni los gastroenterólogos vemos. En la CCSS uno ve más porque son referidos, pero aquí en mi práctica privada yo veo menos pacientes porque no es tan frecuente la enfermedad. Si es 2:1 más CUCI que Crohn. ¿Qué hago yo cuando tengo un paciente con problema de CUCI agudo?, que le hago una endoscopia y tiene una pancolitis o colon izquierdo afectado. Generalmente esos pacientes los inicio con esteroides, algunas veces puede ser hidrocortisona intravenosa o les doy prednisona, o deflacort que es un esteroide que tiene menos efectos adversos. Generalmente empiezo 1.5 mg/kg y le asocio antiinflamatorios tipo sulfasalazina, que es lo que tenemos en el seguro social. En la práctica privada les empiezo con mesalazina que en el país se llama pentasa y es el único que existe en el sector privado, el otro se quitó. La pentasa es un producto que desinflama la pared, que puede venir en presentaciones de tabletas de 500 o granulados que son de 1 o 2 g. Generalmente puede empezar uno con 4 g o con 6 g, en el mundo ideal debería darse una sola dosis por la mañana, pero

a veces a la gente no le gusta tomar tantas pastillas en la mañana, entonces en pacientes les das esteroides más mesalazina. Ya para uno ir dejando uno trata de rápidamente quede sin esteroides por sus efectos temidos de infecciones, por virus u hongos; entonces se trata de poco a poco ir disminuyendo la dosis máxima de 1.5mg/kg y lo empezamos a bajar. Generalmente uno puede asociar otro inmunomodulador como es la azatioprina que es de 50 mg y uno empieza VO con una tableta y media por día que son 75 mg. En mi práctica es extraordinariamente útil la azatioprina, nunca he tenido que dejarla en mi vida. Me toco una paciente que estaba tomando azatioprina por otra cosa y le dio una meningitis por *Cryptosporidium*; entonces eso es el sistema inmune bajo y le dio meningitis, en mi caso no era porque yo lo estaba viendo por hepatitis autoinmune. Eso es lo que haría uno en CUCI: esteroide + mesalazina + modulador de la inmunidad como es esa pastilla (azatioprina).

Si se tiene una enfermedad de CUCI muy localizada a recto y sigmoides, a veces damos tratamiento local con supositorios de pentasa y das dos supositorios bid cuando el compromiso es nada más recto sigmoides. Tienen muy buena respuesta solo, pero si uno siente que no va a responder muy bien, entonces se puede asociar a lo que es tratamiento con supositorios y dar tratamiento VO con mesalazina de 3 a 4 g.

Este es el tratamiento de CUCI y la respuesta es en más del 60% de los pacientes. Si el paciente no respondió ya tenés posibilidades de tener los biológicos anti-TNF, que empezamos aquí usando infliximab y luego pasamos al adalimumab.

Cuando uno se sienta con un paciente que tiene enfermedad de Crohn, ahí la situación es un poco más compleja, porque la respuesta a mesalazina no es buena. La respuesta es mejor a los biológicos, azatioprina u otros inmunosupresores como mectapurina o algunos de esos. Entonces en Crohn lo que utilizamos es un biológicos y un esteroide generalmente. En mi experiencia usé más infliximab o adalimumab. Donde hay más estudios con biológicos en la Universidad de Chicago y utilizan otros como el belimumab y otras cosas que yo nunca he utilizado. Los únicos biológicos que yo he utilizado es infliximab y el adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn.

El más complejo de tratar es el paciente con enfermedad de Crohn que fistuliza en el recto, es una tragedia. Es un paciente que además hay que darle tratamientos de limpieza con cosas especiales, cirugías de sus fistulas y darle tratamiento con biológicos. Siempre el tratamiento con biológicos a uno le da preocupación en relación con hepatitis u otras enfermedades que se pueden reactivar con estos medicamentos. Una paciente embarazada en tratamiento con biológicos no pueden darle la vacuna de BCG porque el niño está bajo el efecto de los anti-TNF y entonces te puede hacer reacciones diferentes de las vacunas, y se debe de esperar un periodo de seis meses.

Algunos pacientes que tienen una colitis ulcerativa severísima que se llama megacolon tóxico podrían ser que terminen en el quirófano y les dejes una ileostomía. Le quitas todo el colon. Tenemos casos de casos y a veces da temor perder el colon, que es lo uno no quiere más, que es el órgano más importante del ser humano, pero cuando uno tiene colitis ulcerativa fulminante porque tienen todo el colon inflamado la gente quisiera pegar el ileon al recto y a veces el recto sigue teniendo enfermedad, entonces a veces es mejor derivarlo completo a hacer una ileostomía y valorar si el paciente mejora y luego ver si se puede hacer una ileorrectoanastomosis.

En CUCI los pacientes que requieren cirugía ronda en menos del 10%, y en Crohn sí puede ser 10% que requiere cirugía.

3. ¿Cuáles son algunos de sus efectos adversos?

Los esteroides lo más común es: hipertensión arterial, cataratas, infecciones, diabetes mellitus.

Con la mesalazina yo he tenido algunos pacientes con reacciones cutáneas, a veces cuida uno el riñón un poco porque hay gente que puede tener problemas renales (litiasis) y con los anti-TNF infecciones como tuberculosis o de otro tipo.

4. ¿Considera usted que la calidad de vida de estos pacientes podría mejorar al iniciar untratamiento concomitante con el trasplante fecal?

Es una buena pregunta, y como te decía el trasplante fecal solo tienen indicación para la infección con *Clostridium difficile*, y en experimentos en EII los informes que he visto no se ha visto ninguno que me impresione como para empezar a utilizarlo.

5. ¿Cree usted que el porcentaje de cirugías que requieren estos pacientes podría disminuir al incluir el trasplante fecal dentro de su esquema terapéutico?

Sí, el trasplante fecal me gusta, pero necesito más estudios y mejores para esto.

6. ¿Cuáles son las ventajas y desventajas que usted considera que tiene el trasplante fecal para el tratamiento de enfermedades de índole autoinmune como lo es la EII?

La FDA puso una precaución (warning) de que hay que tener cuidado de poner bacterias peligrosas en el organismo. Sin embargo, si uno tiene un buen microbiólogo haciendo la escogencia para el trasplante de heces eso no va a pasar. Es el riesgo de la donación de las heces nada más, por lo demás veo que es un procedimiento sencillo, fácil de hacer y de bastante utilidad.

7. ¿Qué respuesta esperaría usted tener al tratar un paciente con EII con trasplante fecal?

Lo que es en CUCI una mejoría de 70% y en Crohn un 30-40% de disminución de la inflamación, solo haciendo el trasplante sin haberlo asociado a nada más. Ese porcentaje nos habla de disminución de síntomas, y una mejora en la calidad de vida. Es mucho; hay que recordar que en estas enfermedades tenemos el concepto de “deep remission” que es la que se curó clínica-, endoscópica- e histológicamente, que es lo que uno busca con el tratamiento de EII, especialmente de CUCI.

8. ¿Cree usted que los pacientes tendrían apertura ante una nueva línea de tratamiento como el TF?

Estos pacientes tienen tan mala calidad de vida que, si pueden estar interesados, porque es una opción buena, y siempre lo importante es la escogencia correcta del donante.

9. ¿Considera usted que este tipo de tratamiento puede incluirse en un sistema de

salud pública como lo es la CCSS?

Si, ya es una terapia que se utiliza para *Clostridium difficile*; entonces claro que se podría hacer.

## Anexo 5. Historia clínica donadores de materia fecal.

Historia clínica propuesta para la selección de donadores (TMF)

Tipo de donador: Familiar ( ) No familiar ( ) Parentesco:

1. ¿Usted o su pareja tienen o han tenido prácticas sexuales de riesgo?\*
2. ¿Usted o su pareja padecen o han padecido infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-SIDA 1), hepatitis 2 tipo B o tipo C?
3. ¿Usted o su pareja han tenido pruebas de laboratorio positivas para el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-SIDA 1), hepatitis 2 tipo B o tipo C?
4. ¿Usted o su pareja son o han sido usuarios de drogas?
5. ¿Es usted diabético y requiere de la administración de insulina para su tratamiento?
6. ¿Padece o ha padecido enfermedades del hígado?
7. ¿Padece o ha padecido enfermedades del sistema nervioso central?
8. ¿Padece o ha padecido de enfermedad inflamatoria intestinal?
9. ¿Ha presentado alguna vez sangre en las heces fecales (sangre fresca, coágulos o heces negras)?
10. ¿Ha padecido o le han diagnosticado esclerosis múltiple o enfermedades del tejido conectivo?
11. ¿Padece alguna enfermedad como asma, dermatitis alérgica, o algún otro tipo de alergia?
12. ¿Le han diagnosticado algún tipo de cáncer? ¿Cuál? ¿Qué tratamiento toma?
13. ¿Padece o ha padecido de síndrome de intestino irritable, estreñimiento crónico o diarrea crónica (> 2 semanas)?
14. ¿Le han diagnosticado pólipos intestinales o diverticulosis?
15. ¿Padece o ha padecido de síndrome de fatiga crónica o fibromialgias?
16. ¿Padece o ha padecido alguna enfermedad autoinmune?
17. ¿Le han practicado tatuajes, acupuntura, perforaciones en piel o mucosas o piloelectrólisis en los últimos 12 meses?
18. ¿Ha padecido o padece de alguna enfermedad por la ingesta de carne animal?
19. ¿Ha tenido cirugía mayor gastrointestinal (derivación gástrica, colostomía) en los últimos seis meses?
20. ¿Ha recibido tratamiento con antibióticos o probióticos en los últimos tres meses?
21. ¿Ha tenido gripe, resfriado común, infección o fiebre mayor a 38 °C en las últimas dos semanas?
22. ¿Ha viajado a zonas rurales o países de América Latina o en desarrollo? ¿Presentó un cuadro diarreico?
23. ¿Actualmente está tomando medicamentos? ¿Cuáles?

\* Múltiples parejas, desconocidos, prostitutas, homosexuales, bisexuales.

Nota: Tomado de Trasplante de microbiota fecal: protocolo de estandarización para la selección de donadores (2017)

**Anexo 6. Criterios de inclusión para ser donador de materia fecal****Cuadro III. Criterios de inclusión de donadores para trasplante de microbiota fecal.**

Criterios
1 Edad entre 18 y 65 años
2 No historial o síntomas presentes sugestivos de enfermedad gastrointestinal
3 Sin presencia de comorbilidades médicas mayores
4 Mínima medicación que no afecte la viabilidad de las heces, incluyendo los antimicrobianos (antibióticos, antifúngicos o antivirales) o probióticos en un periodo de tres meses

Fuente: Guías del grupo de trabajo en trasplante de microbiota fecal (*op. cit.*).

Nota: tomado de Trasplante de microbiota fecal: protocolo de estandarización para la selección de donadores (2017)

## Anexo 7. Criterios de exclusión de donadores de trasplante fecal

**Cuadro IV.** Criterios de exclusión de donadores para trasplante de microbiota fecal.

Criterios
<p>1 Riesgos de agentes infecciosos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones conocidas (VIH, VHB, VHC)</li> <li>• Actividad sexual de alto riesgo (múltiples parejas, prostitución)</li> <li>• Uso de drogas ilícitas</li> <li>• Tatuajes o perforaciones con menos de seis meses de antigüedad</li> <li>• Conocimiento de enfermedades transmisibles (infecciones respiratorias)</li> <li>• Factores de riesgo para enfermedad de Creutzfeldt-Jakob</li> <li>• Antecedente de viaje a zonas endémicas con alta prevalencia de enfermedades diarreicas</li> </ul>
<p>2 Comorbilidades gastrointestinales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia de enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>• Historia de síndrome de intestino irritable, estreñimiento crónico, diarrea crónica</li> <li>• Historia de malignidad gastrointestinal o presencia de pólipos, antecedente de cáncer colorrectal</li> <li>• Historia de cirugía mayor gastrointestinal (derivación gástrica, colostomía)</li> </ul>
<p>3 Factores que puedan alterar la composición de la microbiota</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de antibióticos o probióticos dentro de tres meses</li> <li>• Uso de medicamentos inmunosupresores (esteroides, etc.)</li> <li>• Agentes antineoplásicos sistémicos</li> <li>• Miembros del mismo hogar con infección gastrointestinal activa</li> </ul>
<p>4 Otras condiciones</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoinmunidad sistémica (ejemplo: esclerosis múltiple, enfermedades del tejido conectivo)</li> <li>• Enfermedad atópica (ejemplo: asma moderada a severa, eczema, desórdenes eosinofílicos)</li> <li>• Síndrome metabólico, obesidad con índice de masa corporal &gt; 30 o desnutrición moderada a severa</li> <li>• Síndromes de dolor crónico (ejemplo: síndrome de fatiga crónica, fibromialgia, desórdenes neurológicos)</li> <li>• Historia de enfermedades malignas o en tratamiento oncológico</li> </ul>

Fuente: Guías del grupo de trabajo en trasplante de microbiota fecal (*op. cit.*).

Nota: Tomado de Trasplante de microbiota fecal: protocolo de estandarización para la selección de donadores (2017)

## Anexo 8: Manifestaciones extraintestinales de EII

Table 1   Extraintestinal manifestations and complications in IBD		
Part of the body affected	Extraintestinal manifestation or complication (prevalence)	Treatment options
Musculoskeletal manifestations	Peripheral arthropathies (5–20%): Type I, self-limiting, follows intestinal activity Type II, independent from disease Axial arthropathies (2–22%), independent of disease activity	Treat underlying disease; sulphasalazine and COX-2 inhibitors Sulphasalazine, corticosteroids and COX-2 inhibitors Physiotherapy, COX-2 inhibitors and anti-TNF therapy
Musculoskeletal complications	Drug-induced arthropathies (from corticosteroids, immunosuppressants, anti-TNF therapy)	Withdrawal of responsible drugs if possible
Mucocutaneous manifestations	Erythema nodosum (10–15%), follows intestinal activity Pyoderma gangrenosum (1–5%), mostly independent from disease activity Sweet syndrome, follows intestinal activity Apthous stomatitis and/or pyostomatitis vegetans (up to 10%), follows intestinal activity	Treatment of underlying disease Corticosteroids, immunosuppressants and anti-TNF therapy Topical and systemic corticosteroids Treatment of underlying disease
Mucocutaneous complications	Corticosteroid-induced acne; skin atrophy Drug-induced cutaneous lesions (injection site reactions, cutaneous infections, psoriasis, lupus-like syndrome and, rarely, skin cancers) Acrodermatitis enteropathica Glossitis	Symptomatic therapy Screening for skin lesions; withdrawal of responsible drugs  Supplementation of zinc Supplementation of zinc and vitamin B
Ocular manifestations	Scleritis or episcleritis (2–3%), follows disease activity Uveitis (2–6%)	Treatment of underlying disease; topical therapy Topical and systemic corticosteroids; ciclosporin; anti-TNF therapy
Ocular complications	Night-blindness; keratopathy Corticosteroid-induced glaucoma or cataract	Supplementation of vitamin A Optimizing the use of systemic corticosteroids; specific treatment by an ophthalmologist
Hepatopancreatobiliary manifestations	Primary sclerosing cholangitis (up to 7.5%)  Acute pancreatitis	ERCP for dilatation of dominant strictures; (optional: UCDA 15 mg/kg); liver transplantation Symptomatic therapy
Hepatopancreatobiliary complications	Cholelithiasis NAFLD and/or NASH Drug-induced reactivation of hepatitis B  Drug-induced pancreatitis	Follow general treatment recommendations Follow general treatment recommendations Screening before use of immunosuppressants and anti-TNF therapy Withdrawal of responsible drugs; symptomatic therapy
Thromboembolic manifestations	Venous and arterial manifestations (1–6%), increased risk with high levels of disease activity	Prophylaxis; treatment with anticoagulants
Pulmonary manifestations	Upper airway disease; large and small airway manifestations; parenchymal disease; increased risk in patients with ulcerative colitis	Inhalatory or intravenous corticosteroids
Pulmonary complications	Drug-induced hypersensitivity pneumonitis; pulmonary fibrosis caused by methotrexate	Withdrawal of responsible drugs
Renal and urologic manifestations	Glomerulonephritis; tubulointerstitial nephritis (4–23%)	Treatment of underlying renal disease
Renal and urologic complications	Nephrolithiasis Drug-induced tubulointerstitial nephritis (for example from 5-aminosalicylic acid); glomerulonephritis (from anti-TNF agents); renal dysfunction (from ciclosporin and tacrolimus)	Supplementation of calcium (2 g per day) Withdrawal of responsible drugs; specific treatment
Neurologic manifestations	Peripheral neuropathies; manifestations of the central nervous system; mostly independent from intestinal disease	Treatment of underlying neurologic disease
Neurologic complications	Drug-induced neurotoxicity (from metronidazole); peripheral neurotoxicity due to vitamin B <sub>12</sub> deficiency	Withdrawal of responsible drugs; supplementation of vitamin B <sub>12</sub>
Anaemia manifestations	Anaemia of chronic disease	Treatment of underlying disease; erythropoietin therapy
Anaemia complications	Iron deficiency anaemia Macrocytic or megaloblastic anaemia	Supplementation of iron Supplementation of vitamin B <sub>12</sub> and folate
Bone manifestations	Osteopenia and osteoporosis Independent of disease activity (up to 40%)	Supplementation of calcium and vitamin D; bisphosphonates
Bone complications	Drug-induced (from corticosteroids) osteopenia and osteoporosis	Optimizing the use of systemic corticosteroids; supplementation of calcium and vitamin D; bisphosphonates

Nota: Extraintestinal manifestations and complications in IBD (2013)

**Anexo 9. Inquietudes respecto al trasplante fecal**

---

**TABLE 4. Principal Key Concerns for FMT in IBD**

---

Alteration of the microbiota is not the only cause of IBD  
Great heterogeneity of patients with IBD  
Heterogeneity of clinical outcome  
Composition of microflora may influence the clinical outcome  
Criteria for donors' selection  
Route of microflora infusion  
Number of microflora infusion  
Lacking of large randomized trials

---

FMT = fecal microbiota transplantation, IBD = inflammatory bowel disease.

---

Nota: Tomado de Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: beyond the excitement (2014)

## Anexo 10. Diagnóstico diferencial para la colitis ulcerativa

**Table 1**

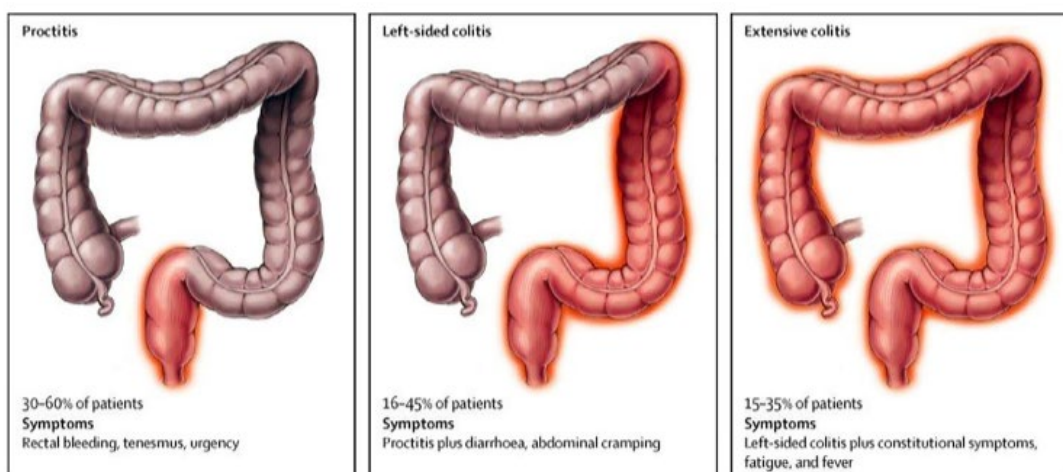
Differential diagnosis for ulcerative colitis (adapted from Nikolaus and Schreiber<sup>45</sup> with permission from Elsevier).

Symptom	Disease	Characteristics/examples	
Bloody diarrhea	Behçet's disease	HLAB51 positive; oral aphthous ulcers	
	Crohn's disease	Right-sided pain; abscesses, fistulas; imaging, colonoscopy	
	Infectious colitis	Travel history; Stool WBCs, Stool O&P, <i>Campylobater</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Enterohemorrhagic E. coli</i> , <i>C. difficile</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , intestinal tuberculosis	
	HIV/AIDS	CD4 count; CMV, HIV, MAC serologies	
	Neoplasm	Imaging study; colonoscopy	
	Ischemic colitis	Disproportionate pain; angiography	
	Sexually transmitted disease	Chlamydia, Gonorrhea	
	Radiation colitis	History of cancer treatment; colonoscopy	
	Non-bloody diarrhea	Irritable bowel syndrome	Normal studies; no nocturnal diarrhea
		Crohn's disease	Non-bloody diarrhea; colonoscopy
Neoplasm		Imaging studies; colonoscopy	
Pancreatic insufficiency		Alcoholism; increased fecal fat; chronic pancreatitis	
Celiac disease		Food triggers; endomysial/gliadin antibodies; colonoscopy	
Infectious		Stool C&S, Stool O&P; travel history; seasonal (Rotavirus/Norovirus); Giardia; Staphylococcal; <i>Clostridium perfringens</i>	
Hyperthyroidism		TSH, free T3 and Free T4	
HIV/AIDS		CD4 count; HIV serology; Cryptosporidiosis, <i>Isospora belli</i>	

MAC: Mycobacterium avium complex; O&P: ova and parasites; HIV: human immunodeficiency virus; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome; C&S: culture and sensitivity; CMV: Cytomegalovirus; TSH: thyroid-stimulating hormone; T3: triiodothyronine; T4: free thyroxine; CD4: cluster of differentiation 4.

Nota: Tomado de A comprehensive review and update on ulcerative colitis (2019)

## Anexo 11. Escala de Montreal para la CU



**Fig. 4.** Montreal classification of ulcerative colitis (UC) based on disease extent (figure reproduced from Ungaro et al.<sup>139</sup> with permission from Elsevier).

Nota: Tomado de A comprehensive review and update on ulcerative colitis (2019)

## Anexo 12. Dosis de 5-ASAs y sitio de acción

**Table 6**

5-Aminosalicylates dosing and site of action, reproduced from Regueiro et al.<sup>182</sup> with permission from Springer Nature.

Medication	Route of administration	Effective dose	Site of action
Sulfasalazine	Oral (500 mg tablet)	Induction: 3–4 g/day in evenly divided doses Maintenance: 2 g/day	Colon
Sulfasalazine DR	Oral (500 mg tablet)	Induction: 3–4 g/day in evenly divided doses Maintenance: 2 g/day	Colon
Mesalamine ER	Oral (375 mg capsule)	1.5 g/day (in 1 dose)	Terminal ileum, colon
Mesalamine DR	Oral (800 mg tablet)	2.4–4.8 g/day (800–600 mg TID)	Terminal ileum, colon
Mesalamine DR	Oral (1200 mg tablet)	Induction: 2.4–4.8 g/day (in 1 dose) Maintenance: 2.4 g/day	Terminal ileum, colon
Mesalamine DR	Oral (400 mg capsule)	Induction: 800 mg TID (2.4 g/day) for 6 weeks Maintenance: 800 mg BID (1 g/day)	Terminal ileum, colon
Mesalamine CR	Oral (500 mg capsule)	2–4 g/day as 500 mg BID to 500 mg QID.	Small intestine, colon
Balsalazide	Oral (750 mg capsule)	Three 750 mg capsules TID (6.75 g/day)	Colon
Olsalazine	Oral (500 mg tablet)	1 g/day in 2 divided doses	Colon
Mesalamine suppository	Rectal (1 g)	1 g, 1 suppository QHS	Rectum
Mesalamine enema	Rectal (4 g)	4 g per unit (60 ml); 1 enema QHS for 3–6 weeks	Rectum to splenic flexure

5-ASA, 5-aminosalicylates; CR, controlled release; DR, delayed release; ER, extended (slow) release; QHS, before bedtime; UC, ulcerative colitis; BID, twice a day; TID, three times a day; QID, four times a day; QHS, every bedtime.

Nota: Tomado de A comprehensive review and update on ulcerative colitis (2019)

Tabla 17 Resultados clínicos de los estudios de cohorte y tipos de protocolo

No.	Study	Deterioration	No improvement	Improvement no remission	CR	ER/HR	Protocol type
1	Vermeire et al. (2012) <sup>27</sup> (n = 4)	–	4	–	–	–	NR
2	Kunde et al. (2013) <sup>23</sup> (n = 9)	–	3 <sup>a</sup>	3 <sup>b</sup>	3	NR	Fresh
3	Kump et al. (2013) <sup>22</sup> (n = 6)	1 <sup>c</sup>	3	2 <sup>d</sup>	–	–	Frozen
4	Angelberger et al. (2013) <sup>20</sup> (n = 5)	2 <sup>e</sup>	2	1 <sup>f</sup>	–	–	Fresh
5	Suskind et al. (2014) <sup>25</sup> (n = 9)	–	–	1	8	NR	NR
6	Landy et al. (2013) <sup>24</sup> (n = 5)	NR	NR	NR	–	–	Fresh
7	Zhang et al. (2013) <sup>28</sup> (n = 16)	–	1	3	12	NR	Fresh
8	Damman et al. (2014) <sup>21</sup> (n = 7)	1	4	–	2	1 <sup>g</sup>	Fresh
9	Vaughn et al. (2014) <sup>26</sup> (n = 9)	–	3	2	4	–	Frozen

CR = Clinical remission; ER/HR = endoscopic or histologic remission; NR = not (exactly) reported; PUCAI = Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index; MCID = minimal clinically important difference.

<sup>a</sup> Within PUCAI < 20 MCID.

<sup>b</sup> Improvement > 20 PUCAI MCID.

<sup>c</sup> Initial improve then relapse + colectomy.

<sup>d</sup> Additional reduction of (3 and 4 pts of Mayo score).

<sup>e</sup> Partial deterioration after 4 weeks w/ returning to baseline.

<sup>f</sup> Reduction by 4 points on Mayo score.

<sup>g</sup> Patient was also in clinical remission.

Nota: Tomado de Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease:  
A systematic review and meta-analysis (2017)

Tabla 18 Eventos adversos reportados durante el trasplante fecal y el seguimiento de los estudios de cohorte

Table 4 Adverse events reported during FMT & follow-up (n = 7/9 cohort studies).			
	FMT administration	Adverse events per patient	Time span & action
Vermeire et al. (2012) <sup>27</sup>	Single NJ tube	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3/4 patients high fever and abdominal tenderness (n = 3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Start at day of FMT and disappeared after 2 days</li> </ul>
Kunde et al. (2013) <sup>23</sup>	Daily enemas ×5 consec days	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate fever &amp; chills 3 h after FMT (n = 1)</li> <li>• Single episode low grade fever no Rx necessary (n = 1)</li> <li>• Other GI symptoms (n = 9)</li> <li>• Fatigue (n = 3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• All self-limiting except 1 fever. (n = 1) Required acetaminophen and diphenhydramine.</li> </ul>
Kump et al. (2013) <sup>22</sup>	Single colonoscopy	Self-limiting fever + incr stool frequency (+CRP, and IL-6 elevation) (n = 1)	Day 1 post-FMT–day 3 (self-limiting).
Angelberger et al. (2013) <sup>20</sup>	NJ + enema (both on 3 consec days)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fever + CRP elevation (n = 5)</li> <li>• NJ tube irritation (n = 5)</li> <li>• Flatulence (n = 2)</li> <li>• Vomiting (n = 1)</li> </ul>	After fever in subject 1, all patients received metronidazole pre-FMT and some received probiotics.
Suskind et al. (2014) <sup>25</sup>	Single NG	Mild gassiness and bloating (n = 3)	Day after FMT no intervention.
Zhang et al. (2013) <sup>28</sup>	Single gastroscopic	Increased diarrhea (n = 5)	Onset within 3 h (self-limiting)
Vaughn et al. (2014) <sup>26</sup>	Single colonoscopic	No immediate complications or adverse events in the first 4 weeks post-FMT.	

NJ = Nasojejunal tube. NG = nasogastric tube.

Nota: Tomado de Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis (2017)