



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia  
“Dr. Dacio Crespo”

**GRADO EN ENFERMERÍA**  
Curso académico (2019-20)

**Trabajo Fin de Grado**

**Efectividad del trasplante de microbiota  
fecal en la recurrencia de *Clostridioides  
difficile* en adultos.**

Revisión Bibliográfica

Estudiante: Saioa Collado Fernández

Tutor: Dr. D. Moisés García Bravo

Mayo, 2020

## **ÍNDICE**

GLOSARIO DE SIGLAS .....	3
1. RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
2. INTRODUCCIÓN .....	6
2.1 Epidemiología.....	6
2.2 Microbiología .....	8
2.3 Manifestaciones clínicas.....	8
2.4 Factores de riesgo.....	10
2.5 Complicaciones .....	12
2.6 Tratamiento .....	13
2.7 Prevención.....	14
2.8 Justificación .....	15
2.9 Objetivos.....	16
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	21
5. CONCLUSIONES .....	34
6. BIBLIOGRAFÍA .....	35
7. ANEXOS .....	41

## GLOSARIO DE SIGLAS

<b>CD</b>	<i>Clostridioides difficile</i>
<b>ICD</b>	Infección por <i>Clostridioides difficile</i>
<b>IRCD</b>	Infección recurrente por <i>Clostridioides difficile</i>
<b>TMF</b>	Trasplante microbiota fecal
<b>TcdA</b>	<i>Clostridioides difficile</i> toxina A
<b>TcdB</b>	<i>Clostridioides difficile</i> toxina B
<b>ECDC</b>	European Centre for Disease Prevention and Control
<b>HAI</b>	Healthcare-Associated Infections
<b>SHEA</b>	Society for Healthcare Epidemiology of America
<b>IDSA</b>	Infectious Disease Society of America
<b>SNG</b>	Sonda nasogástrica
<b>SND</b>	Sonda nasoduodenal
<b>GPC</b>	Guías de práctica clínica
<b>EII</b>	Enfermedad inflamatoria intestinal
<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>mAbs</b>	Monoclonal antibodies
<b>BEZ</b>	<i>Bezlotoxumab</i>
<b>IV</b>	Intravenosa
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>ECA</b>	Ensayo clínico aleatorizado

## 1. RESUMEN

La infección por *Clostridioides difficile* es la primera causa de diarrea nosocomial en los países desarrollados, con una elevada morbilidad, continúa aumentando su incidencia y recurrencia en los últimos años. Como parte de su tratamiento se encuentra el trasplante de microbiota fecal (TMF), cuyo propósito es restaurar la eubiosis, normalizando así la composición y obteniendo un beneficio terapéutico.

El objetivo de este trabajo es conocer la efectividad de la traslocación del material fecal en la infección recurrente por *Clostridioides difficile* (IRCD), y su comparación con otras terapéuticas. Se realizó una búsqueda bibliográfica entre los meses de febrero y abril de 2020, en numerosas bases de datos, llevándose a cabo la selección de los artículos que mejor respondían a los objetivos planteados, siendo finalmente incluidas diecisiete publicaciones.

El análisis de los estudios muestra diferentes resultados, encontrando un gran número de ellos la superioridad del TMF en comparación con la terapia antibiótica estándar, y otras alternativas terapéuticas, como los probióticos y la inmunización pasiva. En cambio, varios disciernen entre las diversas vías de parto y las presentaciones del material fecal existentes. A pesar de la heterogeneidad en los resultados, varias publicaciones coinciden con la efectividad superior de las vías inferiores sobre las superiores, y la de ambas sobre el enema.

De esta manera, se encuentran numerosas promesas terapéuticas, las cuales, actualmente, siguen probando su eficacia en ensayos clínicos. Por consiguiente, el TMF continúa siendo la técnica de elección en la recurrencia de esta patología.

Es necesario continuar con la investigación, para determinar sus posibles beneficios en la IRCD e incluso en otras enfermedades, y averiguar si resulta más efectivo que otras estrategias, como la inmunización activa, y otras presentaciones en curso. A su vez, existe la necesidad de conocer los efectos a largo plazo, y definir un protocolo unificado a nivel internacional, facilitando de esta manera el procedimiento.

**Palabras clave:** *Clostridioides difficile*, infección recurrente, trasplante microbiota fecal, novedades terapéuticas.

## ABSTRACT

*Clostridioides difficile* infection is the leading cause of nosocomial diarrhea in developed countries, with high morbidity and mortality, and its incidence and recurrence continue to increase in recent years. As part of its treatment, is the fecal microbiota transplant, whose purpose is to restore the eubiosis, normalizing the composition and obtaining a therapeutic benefit.

The objective of this work is to know the effectiveness of the translocation of fecal material in recurrent *Clostridioides difficile* infection, and its comparison with other therapeutics. A bibliographic search was carried out between february and april 2020, in several databases, selecting the articles that best responded to the stated objectives, being finally included seventeen publications.

The analysis of the studies shows different results, finding a large number of them the superiority of fecal microbiota transplant compared to standard antibiotic therapy, and other therapeutic alternatives, such as probiotics and passive immunization. On the other hand, several of them discern between the various routes of delivery and the existing fecal material presentations. Despite the heterogeneity in the results, several publications agree with the superior effectiveness of the inferior ways over the superior ones, and both on the enema.

In this way, there are numerous therapeutic promises, which currently continue to prove their effectiveness in clinical trials. Therefore, fecal microbiota transplant remains the technique of choice in the recurrence of this pathology.

Further research is needed to identify if the trasplant has potential benefits in other diseases and to find out if it is more effective than other strategies, such as active immunization, and other presentations. It's necessary to know the long-term effects, and to define a unified protocol at the international level, thus facilitating the procedure.

**Keywords:** *Clostridioides difficile*, recurrent infection, fecal microbiota transplant, therapeutic novelties.

## 2. INTRODUCCIÓN

*Clostridium difficile*, reclasificado recientemente como *Clostridioides difficile*, es un bacilo grampositivo esporulado, anaerobio estricto, asociado por primera vez a enfermedad en humanos en 1978, al identificarse como agente causal de la colitis pseudomembranosa. <sup>(1,2)</sup>

Se ha convertido en una causa importante de diarrea asociada a antibióticos, siendo una de las principales infecciones adquiridas en el hospital en los países desarrollados. Actualmente se ha producido un aumento dramático en la incidencia, gravedad, recurrencia y mortalidad de la infección por *C. difficile* (ICD) en todo el mundo, resultando en un incremento del gasto en salud. <sup>(2,3)</sup>

Está emergiendo una estrategia alternativa para el tratamiento recurrente de las ICD, con una tasa de éxito muy elevada: el trasplante de microbiota fecal (TMF), el cuál será posteriormente más ampliamente mencionado. Consiste en la colocación de las heces de otra persona (donante) en el colon, restaurando así la composición de las bacterias intestinales y obteniendo un beneficio terapéutico. <sup>(3)</sup>

### 2.1 Epidemiología

*C. difficile* (CD) es un microorganismo capaz de sobrevivir largos períodos de tiempo en el ambiente gracias a la formación de esporas. Se ha demostrado su presencia en el agua, el suelo, y también en una amplia variedad de animales, además de la contaminación de alimentos, incluyendo la carne y la verdura, es especialmente frecuente en los ambientes sanitarios, donde las esporas son difíciles de erradicar. Estas, son transmitidas vía fecal-oral, frecuentemente por contacto con personas infectadas (sintomáticas o asintomáticas), o por contacto con el ambiente o con los trabajadores sanitarios que no mantienen una buena higiene de manos.

Respecto al paciente que ha estado bajo tratamiento antibiótico recientemente, es probable que su microflora normal se encuentre alterada. En este entorno disbiótico, las esporas ingeridas, resistentes al ácido gástrico, pueden germinar y proliferar en el intestino dando lugar a la producción de dos toxinas principales: las toxinas A y B, codificadas por los genes *tcdA* y *tcdB*, respectivamente. <sup>(2,4)</sup>

Ambas toxinas producen una importante respuesta inflamatoria en el colon, pudiendo provocar cuadros diarreicos, erosión de la mucosa y formación de pseudomembranas,

compuestas de células necróticas y material proteínico, que se extienden por toda la superficie mucosa. La recurrencia de la diarrea tras el tratamiento se produce en el 25% de los casos y requiere un nuevo tratamiento. <sup>(2)</sup>

Debe tenerse en consideración que el 1-3% de la población son portadores asintomáticos de este patógeno, siendo alrededor del 80% niños menores de 1 año, quizás por la falta de receptores para las toxinas en su intestino. Probablemente, los humanos ingieran las esporas con frecuencia, pero permanezcan asintomáticos y no colonizados, como consecuencia de una microbiota intestinal íntegra. <sup>(2,5)</sup>

En 2013, durante la encuesta de prevalencia puntual del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) de las infecciones asociadas a la atención médica (Healthcare-Associated Infections, HAI) y el uso de antimicrobianos en los hospitales europeos de cuidados agudos, CD fue el octavo microorganismo encontrado con mayor frecuencia y el agente causal de enfermedades más común del sistema gastrointestinal. <sup>(6)</sup>

Seguramente, el cambio epidemiológico más importante ocurrió con la emergencia de la cepa NAP1/BI/027, con un notable aumento de su incidencia a principios de la década 2000, ha sido la responsable de la expansión geográfica y de brotes intrahospitalarios tanto en EE.UU. como en Canadá y Europa, dando origen a cuadros clínicos de mayor gravedad. <sup>(5, 7, 8)</sup>

La Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica (Society for Healthcare Epidemiology of America, SHEA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica (Infectious disease Society of America, IDSA) recomiendan diferenciar los casos de infección por CD, para una correcta vigilancia epidemiológica, como se detalla a continuación:

- **Asociada a centros de salud:** aparición del cuadro diarreico dentro de las 48 horas posteriores al ingreso hospitalario y el alta, o dentro de las cuatro semanas posteriores al alta.
- **Comunitaria:** infección por CD que ocurre en la comunidad o en las primeras 48 horas de hospitalización, o sin hospitalización en un período mayor a 12 semanas.
- **Indeterminada:** aquella infección que se desarrolla en la comunidad entre las 4 y 12 semanas posteriores al alta hospitalaria.

- **Nosocomial:** es conocido que el ambiente hospitalario se encuentra contaminado por esporas de CD, con la consiguiente contaminación del personal sanitario y el entorno de los pacientes.

La resistencia en el ambiente de las esporas se aproxima a 20 semanas, ya que estas son resistentes a los productos de limpieza y antisépticos que no contengan lejía. Sumado a lo anterior, el uso específico de clindamicina y otros antibióticos para el tratamiento, fueron identificados como factores de riesgo. <sup>(2,4)</sup>

## 2.2 Microbiología

CD es un bacilo grampositivo anaerobio obligado, perteneciente a la familia *Clostridiaceae*, que puede sobrevivir al medio ambiente en condiciones aerobias mediante la formación de esporas.

Esta bacteria, descrita por primera vez por Hall y O'Toole en 1935, no fue definido como agente infeccioso hasta finales de los 70 del siglo pasado cuando se comprobó que ciertas variantes producían unas toxinas (toxinas A y B) con capacidad patógena en humanos.

La mayoría de las cepas producen tanto toxinas A como B. Una tercera toxina, la toxina binaria, es producida por cepas epidémicas recientes que han causado los brotes con mayor gravedad y mortalidad. Algunas cepas carecen de los genes que producen las toxinas y son no toxigénicas, se cree que estas bacterias no producen ICD. <sup>(2, 5, 9)</sup>

## 2.3 Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la ICD es variable, desde colonización asintomática (portadores) y cuadros de diarrea leve o moderada, siendo el síntoma predominante, hasta episodios severos potencialmente letales como la colitis fulminante, el megacolon tóxico y la sepsis. <sup>(7)</sup>

El cuadro diarreico se define como la presencia de heces sueltas, acompañadas de tres o más deposiciones acuosas en un período de 24 horas o menos, o la percepción del paciente de un mayor número de deposiciones de lo normal. Suelen tratarse de heces acuosas, verdosas y con un característico mal olor, aunque, en ocasiones, pueden ser mucosas y blandas. La presencia de sangre es poco común.



El cuadro de ICD se clasifica según su gravedad: infección leve o moderada, grave, grave/complicada y recurrente; con el fin de aplicar el tratamiento más adecuado o identificar la necesidad de medidas más urgentes, como puede ser la cirugía o el ingreso en una unidad de cuidados intensivos. En general, se puede considerar que un episodio de ICD es grave si se cumple los criterios incluidos en la tabla: <sup>(5)</sup>

Categoría de la ICD	Signos clínicos y de laboratorio	Factores de riesgo asociados
Leve a moderada	Diarrea sin signos sistémicos de infección, recuentos leucocitarios de < 15.000/ $\mu$ l, creatinina sérica <1,5 veces el nivel basal	Uso de antibióticos, hospitalización previa, prolongada estancia hospitalaria, uso de inhibidores de la bomba de protones, quimioterapia, enfermedad renal crónica, sonda alimentación
Grave	Signos sistémicos de infección y/o recuentos leucocitarios de $\geq$ 15.000/ $\mu$ l o creatinina sérica $\geq$ 1,5 veces el nivel basal	Edad avanzada, infección por la cepa BI/NAP1/027
Grave, complicada	Signos sistémicos de infección incluyendo hipotensión, íleo o megacolon	Todos los anteriores más cirugía reciente, historia de enfermedad inflamatoria intestinal y tratamiento intravenoso con inmunoglobulinas
Recurrente	Recurrencia en las 8 semanas siguientes tras haber completado el tratamiento para ICD correctamente	Paciente de $\geq$ 65 años, uso concomitante de antibióticos, presencia de comorbilidades significativas, uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones, mayor gravedad del episodio inicial, alta carga de <i>C. difficile</i> en muestra de heces

**Tabla 1.** Clasificación de la ICD según la gravedad de la enfermedad (Tomado de Alcalá Hernández et al. 2015) <sup>(5)</sup>

Las manifestaciones intestinales de la ICD pueden ir desde diarrea leve o moderada, a manifestaciones más severas con presencia de dolor abdominal, fiebre y leucocitosis.

La enfermedad **leve** se caracteriza por presentar únicamente diarrea en ausencia de síntomas y signos de colitis, mientras que los pacientes con enfermedad **moderada** suelen presentar diarrea con evidencia de colitis caracterizada por fiebre y cólico abdominal, con dolor a la palpación y calambres abdominales leves normalmente en los cuadrantes inferiores.

Las **manifestaciones sistémicas** <sup>(5, 1)</sup> suelen aparecer en caso de enfermedad moderada o grave, pudiendo incluir desde fiebre elevada (hasta 40 °C),

deshidratación, cólico abdominal, leucocitosis, hipoalbuminemia y presencia de leucocitos en heces, hasta inflamación colónica, visualizada por endoscopia o tomografía axial computarizada, llegando a formar parches de tejido que pueden sangrar o producir material purulento.

Por otra parte, la ICD **grave complicada** se caracteriza por presentar lesiones inflamatorias y formación de pseudomembranas en el colon (colitis pseudomembranosa), megacolon tóxico o perforación intestinal que puede llevar a sepsis, shock o muerte.

La enfermedad **fulminante** ocurre en menos del 5% de los pacientes y se caracteriza por dolor abdominal severo, diarrea abundante (en ocasiones puede cursar sin diarrea), mientras el paciente progresa rápidamente al desarrollo de íleo o megacolon tóxico (condición en la que el colon se distiende más de 6 cm con riesgo de perforación). Estos casos se consideran de mal pronóstico y pueden indicar la necesidad de cirugía urgente.<sup>(5)</sup>

## 2.4 Factores de riesgo

### Riesgo de desarrollar infección por CD: <sup>(2, 10)</sup>

- Uso de algún antibiótico frente a ninguno:
  - Número de antibióticos (el riesgo aumenta con el número).
  - Días de antibiótico (el riesgo aumenta con el número de días).
- Tipo de antibiótico:
  - Mayor riesgo: clindamicina, fluoroquinolonas, cefalosporinas de segunda generación y posteriores. Cefalosporinas 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> generación.
  - Riesgo moderado: penicilinas, macrólidos, penicilinas con inhibidores de  $\beta$ -lactamasa, carbapenemes, vancomicina y metronidazol (a pesar de que, los dos últimos, se emplean en el tratamiento de la ICD).
  - Menor riesgo: aminoglucósidos, tetraciclinas, trimetoprima, sulfonamidas, rifampicina.
- Inhibidores de la bomba de protones y antihistamínicos tipo 2.
- Edad del paciente (>65 años).
- Ingreso hospitalario previo.

- Duración del ingreso hospitalario.
- Gravedad de la enfermedad subyacente, enfermedad avanzada o múltiples comorbilidades.
- Cirugía abdominal, cirugía digestiva, instrumentalización tubo digestivo (sondas enterales).
- Sonda nasogástrica.
- Neoplasias-quimioterapia.
- Inmunosupresión (neutropenia, virus de inmunodeficiencia humana).
- Tipo de cepa de CD ribotipo 027, NAP1.
- Residencia de larga estancia.

#### Factores de riesgo para desarrollar infección recurrente por CD (IRCD):<sup>(2)</sup>

- Episodios previos de infección por *C. difficile*.
- Uso de antibióticos (tratamiento concomitante y/o tras la infección por *C. difficile*).
- Edad avanzada.
- Estancia prolongada o reciente en instalación sanitaria.
- Elevado *índice de Horn* (evalúa la gravedad según la enfermedad subyacente).
- Uso de inhibidores de la bomba de protones.
- Infección por una cepa tipo NAP1/B1/027.
- Ausencia de respuesta de anticuerpos antitoxina A.

#### Factores de riesgo de mortalidad asociada a ICD:<sup>(10)</sup>

- Duración del ingreso hospitalario.
- Edad > 65 años.
- Leucocitosis.
- Falla renal aguda.
- Comorbilidades.
- Hipoalbuminemia.
- Cepa CD ribotipo 027.

## 2.5 Complicaciones

Una de las principales complicaciones de la ICD son las recurrencias, definidas como la aparición de un nuevo episodio dentro de las 8 semanas posteriores a un primer episodio que ha sido tratado correctamente y cuyos síntomas han sido inicialmente resueltos.

Por otra parte, un proceso clínico sin tratamiento adecuado puede derivar en diversas complicaciones, entre las más frecuentes destacan:

- **Deshidratación.** Suele ser provocada por la diarrea intensa, ocasionando una pérdida significativa de líquidos y electrolitos. A su vez puede causar un descenso de la presión arterial a niveles muy peligrosos.
- **Insuficiencia renal.** Puede derivar de la deshidratación, si esta se da rápidamente la función renal se deteriora asimismo con brevedad.
- **Íleo paralítico.** Incluye signos de disrupción severa del tránsito intestinal como vómitos y ausencia de deposiciones, combinado con signos radiológicos de distensión intestinal. Por lo tanto, incluso en ausencia de diarrea hay que plantearse la sospecha de ICD en pacientes con exposición reciente a antibióticos, que presenten síntomas como fiebre de origen desconocido, leucocitosis y dolor abdominal.
- **Megacolon tóxico.** Esta afección poco frecuente, se define mediante signos radiológicos de distensión del colon combinado con una respuesta inflamatoria sistémica severa con náuseas, vómitos, deshidratación, letargia o taquicardia además de fiebre y dolor abdominal. Los pacientes con enfermedad avanzada pueden desarrollar una leucocitosis intensa con recuentos de hasta  $>100.000$  cél/ $\mu$ l, shock y fallo renal, o bien podrían tener hipoalbuminemia severa resultando en anasarca. Requiere cirugía de urgencia y puede ser mortal.
- **Perforación intestinal.** Se da en un porcentaje bajo y se debe a un daño extenso en el revestimiento del intestino grueso o como consecuencia de un megacolon tóxico. Podría diseminar bacterias del intestino en la cavidad abdominal y causar peritonitis graves.
- **Exitus.** Incluso las ICD leves o moderadas pueden avanzar con rapidez y resultar mortales si no reciben tratamiento rápidamente. <sup>(1, 11)</sup>

## 2.6 Tratamiento

Como primer paso del tratamiento, una vez desarrollada la sintomatología, antes que nada se debería suspender el antibiótico desencadenante o sustituirlo por otro con menor efecto anaerobioicida, ya que puede influenciar en el riesgo de recaídas. Al mismo tiempo, sería aconsejable evitar agentes antiperistálticos e inhibidores de la bomba de protones y restablecer el equilibrio hidroelectrolítico. Por otro lado, el portador asintomático no quiere tratamiento.

El tratamiento estándar es la terapia antimicrobiana, esta evita la proliferación de la bacteria, asimismo sirve para tratar la diarrea y otras complicaciones potenciales. CD es sensible a la vancomicina y al metronidazol (se podría utilizar de manera excepcional si no estuviera disponible esta). Dependiendo de la gravedad de la infección, y el desarrollo de complicaciones, la cirugía para extirpar la porción dañada del colon puede ser la única opción.

Aproximadamente un 20% enferman de nuevo, ya sea porque la infección inicial nunca desapareció o porque se han infectado con una cepa diferente de la bacteria. En este caso, el tratamiento para la IRCD puede variar desde: <sup>(1, 12, 13)</sup>

- **Antibióticos.** Dosificando uno o varios ciclos del medicamento. Es recomendable no volver a administrar la terapia utilizada en una infección inicial para una infección recurrente, ya que la efectividad disminuye con cada recurrencia posterior.
- **Trasplante de microbiota fecal (TMF) o trasplante de heces.** Consiste en la colocación de las heces de otra persona (donante) en el colon a través de un colonoscopio, una sonda nasogástrica (SNG) o nasoduodenal (SND), restaurando así la salud de las bacterias intestinales. Los donantes se examinan exhaustivamente para detectar posibles afecciones, mediante analíticas de sangre, y estudio de heces detenidamente para detectar parásitos, virus y otras bacterias infecciosas antes de ser utilizadas para el TMF. Está emergiendo como una estrategia alternativa, siendo demostrado que realizado una o más veces tiene una tasa de éxito muy elevada en el tratamiento de las ICD.

- **Probióticos.** Son cultivos de microorganismos vivos que muestran efectos beneficiosos sobre la salud. Han sido probadas varias combinaciones de diversas cepas en pacientes bajo régimen antimicrobiano para disminuir el riesgo de presentar diarrea asociada a ICD. Los más utilizados han sido algunos lactobacilos (como *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*) y bifidobacterias (*Bifidobacterium bifidum*, *B. lactis*), además de levaduras (*Saccharomyces boulardii*), entre otros. <sup>(3)</sup> Actualmente, están siendo empleados como profilaxis de la ICD con un bajo grado de evidencia, y continúan en estudio para su uso potencial en el tratamiento. A su vez, se sugiere la coadministración de probióticos en pacientes con riesgo elevado de presentar diarrea asociada a CD que reciben antibioterapia prolongada.

## 2.7 Prevención

La prevención es, claramente, el principal campo de acción en el control de la ICD, y el mejor instrumento para reducir la incidencia nosocomial. Así, el cumplimiento estricto del protocolo de la higiene de manos, la implementación de medidas de contacto y una mayor desinfección ambiental serán los principales niveles de intervención.

Es importante destacar que no es eficaz el lavado de manos con soluciones alcohólicas ya que los desinfectantes a base de alcohol no eliminan eficazmente las esporas de CD, siendo aconsejable realizarlo con agua y jabón, o antiséptico de Gluconato de Clorhexidina al 4%. Dado que los antibióticos son el principal factor de riesgo, evitar su uso innecesario es una importante medida preventiva, así como la identificación y el diagnóstico precoz de los pacientes.

Una vez realizado el diagnóstico es importante establecer precauciones de contacto colocando a los pacientes en habitaciones individuales o agrupándolos con otros que padezcan la misma patología. Este aislamiento comprenderá: uso de guantes y bata desechables, además de mascarilla si se prevén salpicaduras de sangre, fluidos corporales o secreciones, lavado de manos tras el contacto con los pacientes o superficies u objetos potencialmente contaminados, utilización de equipamiento exclusivo para estos pacientes y la desinfección exhaustiva de la habitación tras el

alta utilizando hipoclorito sódico, lejía, u otro desinfectante esporicida que contenga cloro, preferiblemente, ya que el alcohol, como se ha mencionado previamente, no es efectivo.

El aislamiento de contacto se puede suspender cuando el paciente lleve 48 horas sin diarrea. La presencia o no de toxina de CD no debería utilizarse en el control del tratamiento ni para determinar la finalización del aislamiento a un paciente. <sup>(1, 12)</sup>

## 2.8 Justificación

La ICD es un problema muy importante a nivel mundial y la primera causa de diarrea nosocomial en los países desarrollados con una elevada morbimortalidad, aumentando su incidencia, recurrencia y morbimortalidad en los últimos años.

Esta situación ha determinado la necesidad de buscar nuevas formas tratamiento, surgiendo así una alternativa terapéutica muy llamativa: el trasplante de microbiota fecal. Por consiguiente, al ser un tema tan novedoso, desembocó en un aumento de mi motivación para centrar el trabajo en investigar las novedades terapéuticas más recientes.

La historia del TMF se remonta al siglo IV en China, descrito por primera vez por un médico de medicina tradicional china, Ge Hong, que aplicó suspensión fecal humana por vía oral a pacientes con diarrea severa o intoxicación alimentaria. En Europa, fue utilizada por primera vez en el siglo XVII en medicina veterinaria por el anatomista italiano Fabricius Aquapendente. Eisenman et al., en 1958, describieron el uso de TMF en la medicina moderna al tratar con éxito a cuatro pacientes con colitis pseudomembranosa mediante enemas fecales. El primer informe sobre el éxito del TMF en pacientes con ICD por enemas de retención se publicó en 1983. Esta siguió siendo la técnica más común hasta la década de 1990, cuando surgieron nuevos métodos de administración; pero desde 2013, ha sido especialmente apreciada, cuando la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos la aprobó para el tratamiento recurrente y refractario. <sup>(18)</sup>

## 2.9 Objetivos

### ▪ **General:**

- Conocer la eficacia de las técnicas recientes en el tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile*.

### ▪ **Específicos:**

- Identificar las novedades terapéuticas respecto al tratamiento en la recurrencia por ICD.
- Señalar qué tratamiento tiene una mayor tasa de resolución para las enfermedades intestinales, principalmente para la recurrencia de la ICD.
- Conocer la eficacia del trasplante de microbiota fecal en la recurrencia de ICD.



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha seguido el protocolo estandarizado para la revisión bibliográfica, con el objetivo de recoger las evidencias científicas sobre el tema a estudio.

En primer lugar, se ha planteado la pregunta PICO (Pacientes, Intervención, Comparación, Resultados) con el fin de resolver la pregunta de investigación planteada: ¿El trasplante de microbiota fecal (I) obtiene mejores resultados (O) que otras novedades terapéuticas (C) en pacientes con recurrencia de ICD?

Pregunta PICO		
<b>P</b>	<b>P</b> atient / <b>P</b> acientes	Paciente con recurrencia de ICD
<b>I</b>	<b>I</b> ntervention / <b>I</b> ntervención	Trasplante de microbiota fecal
<b>C</b>	<b>C</b> omparison / <b>C</b> omparación	Novedades terapéuticas
<b>O</b>	<b>O</b> utcomes / <b>R</b> esultados	Mejores resultados

**Tabla 2.** Componentes pregunta PICO de Sackett. Fuente: Elaboración propia.

Para comenzar con la búsqueda, es necesario traducir la cuestión al lenguaje documental: estableciendo un lenguaje controlado mediante tesauros que ayudan a realizar búsquedas más concisas, con la utilización de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH) que figuran en la tabla 3.

DeCS	MeSH
<i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
Trasplante de Microbiota Fecal	Fecal Microbiota Transplantation
Recurrencia	Recurrence
Infección	Infection
Infecciones por <i>Clostridium</i>	<i>Clostridium Infections</i>
Prevención de Enfermedades	Disease Prevention

**Tabla 3.** Descriptores DeCs y MeSH. Fuente: Elaboración propia.

La combinación de los tesauros seleccionados junto a la aplicación coordinada de operadores booleanos y determinados filtros, ha permitido enfocar la búsqueda hacia la información requerida para lograr una revisión bibliográfica satisfactoria.

La búsqueda fue llevada a cabo entre los meses febrero y abril del 2020, en diversas bases de datos: PubMed, Medes, Science Direct, Springer, Cochrane, TRIPDataBase, LILACS; siendo finalmente descartadas Cuiden, Redalyc y Scielo por no contener artículos novedosos y actuales.

La tabla del Anexo 1 muestra la estrategia de búsqueda seguida, indicando en cada base de datos los siguientes aspectos: la ecuación de búsqueda correspondiente, los filtros utilizados en caso de que fuera necesario acotar la búsqueda, el número de resultados obtenidos y el número de artículos escogidos en esta primera etapa.

Antes de comenzar la búsqueda, se establecen unos criterios de inclusión y exclusión para delimitar las características de los artículos que serán seleccionados en el estudio, dichos criterios aparecen en la tabla 4, que se muestra a continuación:

<b>Criterios de inclusión</b>
Artículos en español e inglés
Año de publicación en rango 2018-2020
Artículos de acceso gratuito y texto completo
Estudios realizados en humanos
Tipos de estudios: metaanálisis, revisiones bibliográficas, ensayos clínicos aleatorios, estudios de cohortes y estudios de casos y controles
<b>Criterios de exclusión</b>
Estudios que se centran exclusivamente en un grupo de pacientes (pediátricos, críticos o quirúrgicos)
Estudios que globalizan el tratamiento para otras EII (como la enfermedad de Crohn o la Pouchitis) y otras enfermedades infecciosas no provocadas directamente por CD
Puntuación por debajo del punto de corte en listas de comprobación
Duplicidad de los artículos

**Tabla 4.** Criterios de exclusión e inclusión de artículos. Fuente: Elaboración propia.

Simultáneamente, se aplican filtros de año de publicación en el rango 2018-2020, para descubrir las novedosas herramientas terapéuticas en este tema, y evaluar el grado de evidencia más actual.

Para la primera selección de los artículos se llevó a cabo una lectura de los títulos y resúmenes de cada documento, con el objetivo de comprobar su relación con el tema. Otra característica evaluada en esta primera fase fue el cumplimiento de los criterios de inclusión.

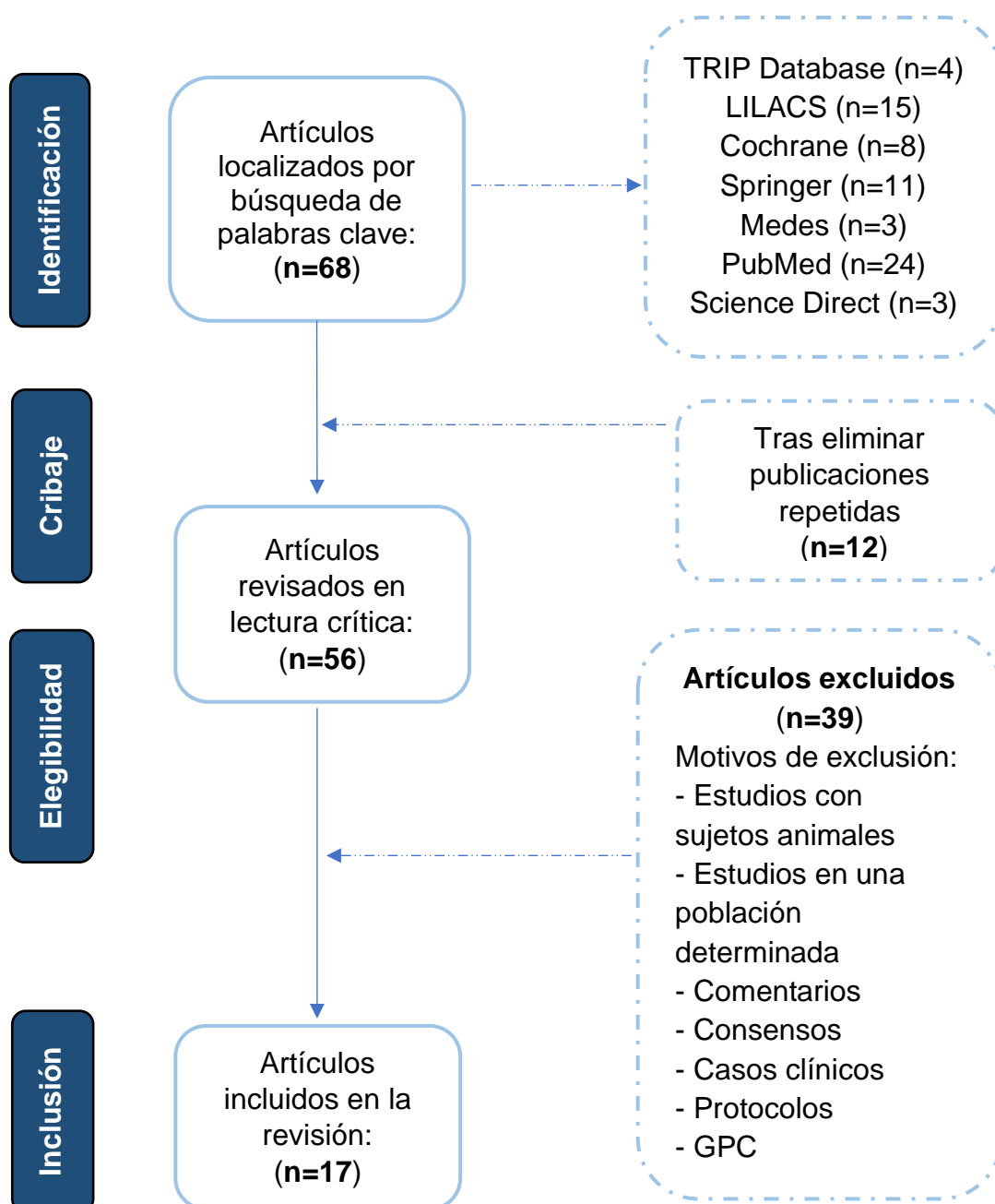
A continuación, se eliminaron 12 publicaciones que se encontraban duplicadas y se llevó a cabo una lectura completa de los restantes, tras la cual se descartaron los que no respondían de forma adecuada a la pregunta PICO planteada.

Para finalizar, se analizaron y seleccionaron los documentos recuperados ya que no todo lo que se publica tiene calidad científica. Se realizó una lectura crítica de los 56 estudios, estableciendo una puntuación mínima para cada lista de comprobación. Las listas utilizadas para los distintos tipos de estudio se describen a continuación:

- Metaanálisis, revisiones bibliográficas y ensayos clínicos: CASPe <sup>(14, 15)</sup>, puntuación mínima de 7/10.
- Estudios observacionales: STROBE <sup>(16)</sup>, la puntuación mínima requerida para la inclusión de los artículos fue de 15/22.

Tras esto, fueron eliminados otros 39 artículos, ya que no eran de interés para el estudio por ser: comentarios, consensos internacionales, casos clínicos, protocolos, Guías de Práctica Clínica (GPC) o estudios con sujetos animales; siendo 17 los artículos definitivos incluidos en el estudio.

Finalmente, se elaboró una tabla de cada artículo incluido con la siguiente información: título, autores, año de publicación, referencia bibliográfica correspondiente, tipo de estudio, puntuación en listas de comprobación y resumen de la información más relevante. Las tablas se encuentran adjuntas en el Anexo 2.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión.

Fuente: Elaboración propia.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La microbiota intestinal humana se compone de una gran variedad de microorganismos responsables del mantenimiento de la salud. La interrupción de este medio microbiano se ha implicado en varios trastornos. Estos incluyen, entre otros, enfermedades como la ICD y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Aunque varios antibióticos tratan eficazmente la ICD, algunas personas no responden a estos medicamentos y pueden curarse trasplantándoles heces de donantes sanos. Este procedimiento ha demostrado una eficacia notable como tratamiento para infección recurrente por CD (IRCD).

Como enfermedad **recurrente** se entiende la recaída de los síntomas de ICD, seguido de un resultado de laboratorio positivo para *C. difficile*, dentro de las 2 a 8 semanas del tratamiento exitoso del episodio inicial. Esta, en sí misma es un factor de riesgo significativo del riesgo de recurrencia que aumenta significativamente con cada episodio de recurrencia. Es muy común, lo que conduce a una morbilidad significativa y a un aumento de los costos de atención médica. Con frecuencia, es una recaída de la misma infección, en lugar de una infestación por una nueva cepa. Alrededor del 15-35% de los pacientes con ICD padecen infecciones recurrentes.

La **terapia de reemplazo microbiano** o **TMF** es altamente eficaz para tratar la IRCD. Esta consiste en transferir la microbiota intestinal de un individuo sano a uno que alberga un microbioma disbiótico, con el objetivo de restaurar la eubiosis, normalizando así la composición y obteniendo un beneficio terapéutico.

Esta terapia actualmente sólo está disponible para el tratamiento de ICD en la práctica clínica, mientras que los datos sobre otras enfermedades aún son insuficientes y deben reservarse únicamente en entornos de investigación.<sup>(17, 18, 19, 20)</sup>

En el **Anexo 2** se detallan los resultados de los estudios incluidos para la elaboración de esta revisión bibliográfica, siendo comentados a continuación:

Un paso decisivo en el proceso de TMF es la coordinación de **donantes** y receptores, planteando diversos desafíos. Históricamente, los excrementos para TMF fueron proporcionados por familiares o conocidos sanos, no infectados, elegidos por el paciente como donantes **dirigidos por el paciente (DP)**. Actualmente, el material fecal congelado obtenido de donantes **universales (DU)** altamente seleccionados

está disponible rápidamente, catalogado y producido rigurosamente por organizaciones sin fines de lucro.

Kyeong Ok Kim et al. en su estudio <sup>(21)</sup> compararon el costo y la eficiencia de programación del trasplante de microbiota fecal por DU con DP. Las tarifas totales de consulta fueron significativamente más bajas en el grupo de donantes universales debido a menos consultas de enfermedades infecciosas. Los costos para la detección de donantes y la preparación de heces fueron más bajos en la cohorte universal de donantes (\$ 485.0 vs. \$ 1189.90 ± 541.4,  $p < 0.001$ , IC 95% 559.9–849.9). El tiempo desde las consultas hasta la infusión fue más corto en la cohorte universal de donantes (18.9 ± 19.1 vs. 36.4 ± 23.3 días,  $p < 0.001$ , IC 95% 9.521–25.591). Las recurrencias dentro de las 8 semanas posteriores al trasplante de microbiota fecal fueron equivalentes ( $p = 0,354$ ).

Además, un donante selectivo (DP) puede no estar disponible hasta días o semanas después de la consulta inicial, exponiendo al receptor a posibles recaídas y antibióticos por un mayor período de tiempo, con la consiguiente disminución de la calidad de vida y gastos adicionales. A la par, surgen inquietudes éticas como problemas de confidencialidad y la desafortunada situación de que las heces de un donante pueden ser rechazadas causando daño emocional o psicológico tanto al donante como al receptor.

En definitiva, ambas opciones mostraron una eficacia comparable y los eventos adversos fueron equivalentes a corto plazo. El uso de donantes universales resultó en ahorros significativos de costos y eficiencia de programación, considerándose así, como una alternativa de elección. <sup>(21)</sup>

El **procedimiento del TMF** aún no se ha estandarizado. Hay diversas vías disponibles para su administración: a través del tracto gastrointestinal (GI) inferior (colonoscopia, enema de retención) o del tracto GI superior (tubo nasogástrico/nasoduodenal) y por cápsulas orales.

Generalmente, el TMF es un procedimiento seguro y respalda la viabilidad de su uso. Las posibles complicaciones están relacionadas con la vía de administración, como la perforación por colonoscopia o la neumonía por aspiración con administración GI superior. A pesar de ello, la frecuencia de complicaciones asociadas es relativamente

baja y similar a las dadas cuando estos procedimientos se realizan para otras indicaciones.

La investigación en curso en esta área ha llevado a la aparición de nuevos datos en términos de eficacia: las rutas GI inferiores son más eficaces que las rutas GI superiores, mientras que la colonoscopia es mejor que el enema de una sola vez, fue concluido en un metaanálisis en red de ensayos controlados aleatorios. <sup>(22)</sup>

Al mismo tiempo, Sarah E. Madoff et al. <sup>(23)</sup> aportaron datos de la no inferioridad de las cápsulas en comparación con la infusión colonoscópica (RR 0,98 [IC 95%, 0,14-6,71]) y las similitudes en la eficacia al comparar la vía NG con la colonoscopia (RR 0,20 [IC 95%, 0,01-3,70]).

Una publicación por Szabolcs Vigvári <sup>(24)</sup>, comenta las experiencias en el tracto GI superior, comparando la vía nasogástrica (NG) con la nasoduodenal (ND). En este, la tasa de recurrencia parece ser menor cuando la solución se instila a través de tubos ND. Aunque la diferencia ( $p=0.3113$ , usando la prueba de probabilidad exacta de Fisher) entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa, se considera clínicamente importante.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
<b>ENEMA</b>	Autoadministración en el hogar. Riesgo relativamente bajo. Bajo costo. Fácil acceso.	Menor efectividad. Enema repetido.
<b>COLONOSCOPIA</b>	Alta efectividad.	Mala aceptación por el paciente. Posibles efectos adversos graves. Preparación compleja.
<b>SNG/SND</b>	A pie de cama. Efectos adversos leves.	Mal tolerado. Factor "asco".
<b>CÁPSULA</b>	Autoadministración Comodidad del paciente.	Alto coste.

**Tabla 5.** Breve comparación de las diversas vías de parto del TMF. Fuente: Elaboración propia.

Diversos autores discuten la eficacia entre los distintos **formularios de preparación**: congelado, liofilizado y TMF fresco.

En 2020, un estudio por Ting Zhang et al. <sup>(25)</sup> comparó la eficiencia del trasplante de microbiota lavada con el trasplante manual de microbiota fecal, aplicado para tratar enfermedades durante miles de años.

Los acontecimientos adversos fueron significativamente menores en los pacientes que se sometieron a un método automático para la preparación de microbiota, que en aquellos tratados por el TMF manual (38.7% vs. 12.3%,  $P < 0.001$ ).

La técnica de microfiltración elimina residuos de alimentos no digeridos, hongos, huevos de parásitos y algunas pequeñas partículas. El proceso seguido de lavado, desecha ciertos fragmentos bacterianos, metabolitos, moléculas solubles y proteínas. Simultáneamente, esta preparación de lavado hace posible administrar una dosis precisa de la microbiota enriquecida, en lugar de usar el peso de las heces.

Hasta la fecha, la mayoría de las investigaciones recomiendan que se regule la **dosis terapéutica** de microbiota en base al peso fecal del donante. Este estudio informó por primera vez que el peso fecal no estaba bien correlacionado con la cantidad de microbiota enriquecida. En 2019, el último consenso internacional sugirió que la cantidad mínima de heces de donante es de 12.5 g para la vía GI superior y 25 g para la inferior. <sup>(25)</sup>

Una revisión sistemática de dos ensayos controlados aleatorios <sup>(26)</sup>, no identificó ninguna diferencia estadísticamente significativa en las tasas de curación de ICD entre el TMF liofilizado y congelado mediante colonoscopia. Al mismo tiempo, destaca que el producto liofilizado es más fácil de almacenar (por ejemplo, a una temperatura estándar del refrigerador de 4°C) y que el material en polvo es más sencillo de encapsular.

Zhi-Dong Jiang et al. <sup>(27)</sup> cotejaron la seguridad y la eficacia preliminar del producto liofilizado administrado por vía oral en comparación con el congelado por enema, en un ensayo clínico aleatorizado.

En el subgrupo que recibió TMF oral, 21 de 23 (91%) sujetos se curaron ( $p=0,61$ ) con una tasa de curación global por forma de cápsula oral de TMF de 26 de 31 (84%). En



el grupo aleatorizado para recibir TMF congelado mediante enema, se curaron 30 de 34 (88%) ( $p=0,73$  para oral versus congelado).

Se dedujeron conclusiones importantes, respecto al recuento de colonias viables de bacterias, el cual fue significativamente menor en el producto fecal congelado ( $p=0.015$ ) y liofilizado ( $p=0.029$ ) en comparación con el material fecal fresco.

Ambos estabilizaron la diversidad de la microbiota fecal, no obstante, el producto liofilizado fue menos efectivo en la reposición de las clases de Bacteroidia y Verrucomicrobia (estas juegan un papel predominante en las respuestas inmunológicas contra CD). Se postuló que la liofilización parece ser más dañina para las bacterias incluidas que la congelación, lo que lleva a una reducción de ciertos taxones, existiendo también una posible relación con los efectos dañinos del ácido gástrico, las sales biliares y las enzimas digestivas durante el tránsito GI superior. Fácilmente, esta pérdida se podría superar con el incremento de la dosis del producto liofilizado administrándolo en dos días consecutivos.

Pese a lo anterior, se identifican diversas ventajas del polvo liofilizado en este estudio<sup>(27)</sup>:

1. El volumen de producto necesario, en comparación con el producto congelado se reduciría, lo que llevaría a tomar una menor cantidad de cápsulas.
2. Debe de tener un olor o sabor menos desagradable en comparación con el producto congelado.
3. Su fácil almacenaje a la temperatura estándar del refrigerador en comparación con las temperaturas ultrabajas necesarias para el producto congelado.
4. El recubrimiento entérico de las cápsulas utilizadas en este estudio permite el suministro al intestino delgado en lugar del estómago, lo cual es beneficioso en el caso de la aparición vómitos o reflujo gastroesofágico.

Por otro lado, en 2017, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) y la Sociedad de Epidemiología de la Salud de América (SHEA) actualizaron sus directrices, señalando que la vancomicina y la fidaxomicina son la piedra angular del tratamiento de ICD. El metronidazol ha caído en desuso, ya que es inferior a la vancomicina y la fidaxomicina. <sup>(19)</sup>

Para pacientes con IRCD que no son candidatos para TMF, se niegan o recaen después del trasplante, una revisión retrospectiva por Kevin Zhang et al. <sup>(28)</sup> demuestra que la profilaxis prolongada con **vancomicina** a una dosis de 125 mg por vía oral al día es una opción eficaz y bien tolerada en la prevención secundaria de IRCD, y puede considerarse en aquellos sin acceso, a quienes recaen o fallan el TMF.

Respecto a la **fidaxomicina**, es un antibiótico con actividad contra aerobios y anaerobios grampositivos, no siendo activo contra los patógenos gramnegativos, conservando así la microbiota gastrointestinal fisiológica.

Dos ensayos <sup>(19)</sup> compararon fidaxomicina con vancomicina en la IRCD. Las tasas de curación clínica con fidaxomicina no fueron inferiores a las del tratamiento con vancomicina, pero en ambos estudios, la fidaxomicina se asoció con una tasa de recurrencia significativamente menor (15.4% vs 25.3%; 12.7% vs 26.9%). La eficacia de la fidaxomicina en IRCD está relacionada con la preservación de la microbiota intestinal.

En 2019, un ensayo aleatorio <sup>(29)</sup> documentó la resolución clínica en 17 pacientes (71%) que recibieron **TMF adyuvante** (TMF después de un período inicial de 4 a 10 días con vancomicina oral) (TMFv), 8 pacientes que recibieron fidaxomicina (33%) y 3 pacientes que recibieron vancomicina (19%) resultando P=0.009 para TMFv vs fidaxomicina; P= 0.001 para TMFv vs vancomicina; P=0.31 para fidaxomicina vs vancomicina. La combinación TMFv es superior a la fidaxomicina o la vancomicina en función de los puntos finales de resolución clínica y microbiológica o resolución clínica sola.

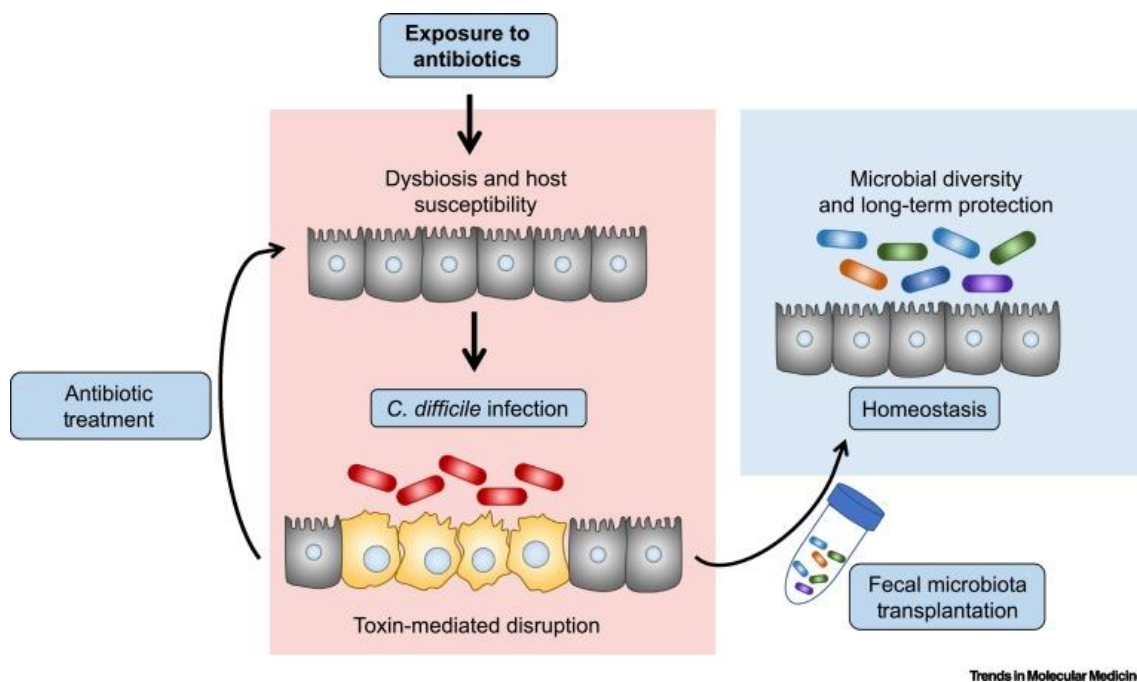
Una revisión sistemática <sup>(30)</sup>, concluyó que **TMF múltiple** tiene una tasa de curación numéricamente más alta que la de la vancomicina para el tratamiento del IRCD, aunque no alcanza significación (RR, 2,12; IC del 95%, 0,94-4,79). Con TMF adyuvante la resolución clínica fue significativamente mayor en comparación con los pacientes que recibieron fidaxomicina (22/24, 92% frente a 10/24, 42%, p=0,0002).

Otro estudio prospectivo observacional de cohorte <sup>(31)</sup>, evidencia que el estado comórbido es uno de los factores de riesgo del fracaso de la terapia antibiótica estándar de ICD, asociándose positivamente también con el fracaso de TMF único en el tratamiento de IRCD. Por lo tanto, sería de interés desarrollar métodos alternativos

de prevención de la recurrencia, como TMF múltiple o TMF adyuvante como terapia estándar.

En resumen, el tratamiento más adecuado para el primer IRCD sería: vancomicina, fidaxomicina, y régimen extendido de vancomicina oral o fidaxomicina. Se recomienda TMF adyuvante para la segunda y posteriores recurrencias de ICD (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada). La tasa de resolución clínica de la diarrea fue mayor con la administración repetida de TMF. <sup>(30)</sup>

Es notorio que la **terapia antimicrobiana** relativamente corta puede alterar la cantidad de microbiota fisiológica, menguando su resistencia a la colonización y protección inmunomediada, pudiendo llevar varios meses la recuperación de su normalidad. Durante ese período de disbiosis, los pacientes carecen de su barrera protectora, causando una mayor susceptibilidad a la reinfección y la enfermedad recurrente.



**Figura 1.** TMF restaura la homeostasis microbiana y la resistencia a la colonización para la protección a largo plazo contra ICD. <sup>(20)</sup>

Por consiguiente, el riesgo de IRCD, se acentúa cuando se trata sólo con terapia antibiótica estándar. El TMF combate el estado cíclico enfermo restaurando la homeostasis intestinal y la resistencia a la colonización para la protección a largo plazo contra CD, por ello, tiene la tasa más alta de prevención de IRCD entre todas las

opciones terapéuticas, y a su vez está siendo valorado para el tratamiento de primera línea. <sup>(20)</sup>

En un ensayo de prueba de concepto se asignó al azar a 21 pacientes al trasplante oral de metronidazol o microbiota fecal por enema, siete pacientes en el grupo de trasplante respondieron al tratamiento (78%; intervalo de confianza del 95%: 40 a 97), en comparación con cinco en el grupo de metronidazol (45%; intervalo de confianza del 95% 17 a 77), lo que sugiere que el TMF podría ser una **opción en un primer episodio**. No obstante, este entorno es un desafío para el trasplante, ya que sus efectos a largo plazo continúan en investigación. <sup>(19)</sup>

En definitiva, se realizó una actualización hasta el 20 de septiembre del 2018 en un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios <sup>(32)</sup>. Incluyeron 8 estudios de evidencia de alta calidad, y los resultados concluyeron que el TMF fue significativamente más efectivo que los métodos tradicionales (RR = 0.38, IC 95%, 0.16–0.87, P = 0.02, I<sup>2</sup> = 67%), afirmando los resultados de otros metaanálisis.

A diferencia de estudios previos, se infiere en que el efecto del tratamiento con enema en IRCD no era ideal; la eficiencia del TMF reciente por enema no tenía ventaja en comparación con la terapia con antibióticos, pero las cápsulas o heces congeladas por colonoscopia podrían ser un tratamiento alternativo. También concluyeron que las infusiones fecales múltiples tuvieron una mayor influencia significativa que la infusión fecal única para pacientes con IRCD grave (RR = 0.24, IC 95%, 0.10–0.58, P = 0.001, I<sup>2</sup> = 0%).

En los últimos años han surgido numerosas **novedades terapéuticas alternativas**, muchas de ellas han sido probadas en animales resultando prometedoras. Hasta ahora, se ha demostrado que el TMF es el tratamiento más efectivo para el IRCD. Sin embargo, no está disponible en todas partes por diferentes razones, y todos los pacientes no son elegibles para el procedimiento. Todavía se necesitan otras opciones de tratamiento:

Los **probióticos** parecen tener algún beneficio en la disminución de la incidencia de ICD recurrente, pero no se recomiendan en la actualidad para el tratamiento de IRCD, ya que han demostrado una eficacia limitada.

En una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios, realizada en febrero del 2020 <sup>(23)</sup>, se encontró que tres estudios demostraron beneficios para los prebióticos o probióticos en la prevención de ICDR, incluido un estudio que evaluó la oligofructosa (en comparación con placebo: RR 0.24 [IC 95%, 0.11–0.56]) [ 48 ], otro que evaluó *Saccharomyces boulardii* (en comparación a placebo: RR 0.59 [IC 95%, 0.35–0.98]) [ 6 ], y un tercero que estudió un curso de 7 días de CD cepa M3 no toxigénica (en comparación con placebo: RR 0.11 [IC 95%, 0.02– 0,54]). Otros estudios no han demostrado un beneficio comprobado para estos agentes.

Tienen la ventaja de ser considerados como una terapia adyuvante relativamente segura con un bajo riesgo, pero junto a los prebióticos, existe claramente la necesidad de más investigación sobre el tema. Por lo tanto, TMF con representación de toda la microbiota intestinal natural, representa una alternativa potencialmente superior a los probióticos.

Se han estudiado en el tratamiento y prevención de IRCD nuevas técnicas de **inmunización pasiva**, como el uso de anticuerpos monoclonales (mABs) que se unen y neutralizan las toxinas de CD como terapia adyuvante al uso de antibióticos. El **actoxumab** se une a la toxina A, mientras que el **bezlotoxumab** se une a la toxina B bloqueando su acción, disminuyendo el daño y la inflamación que ésta produce y, por consiguiente, los síntomas asociados a la ICD.

Actualmente, el *bezlotoxumab* (BEZ) es el primer y único anticuerpo monoclonal humano aprobado en 2016 por La Agencia de Medicamentos y Alimentación (Food and Drug Administration, FDA) <sup>(23)</sup> para uso clínico para reducir la recurrencia de ICD, en pacientes de edad superior a 18 años que reciben tratamiento antibacteriano de ICD que tienen un alto riesgo de recurrencia. No está indicado para el tratamiento de primera línea, sino únicamente en combinación con el tratamiento antibiótico dado para el episodio de ICD. La recomendación es una dosis única aproximada de 10 mg/kg administrada en infusión intravenosa (IV). <sup>(33)</sup>

En una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios <sup>(23)</sup>, recopilaron en tres ensayos (2.805 participantes), los efectos del actoxumab IV, el BEZ y el actoxumab + BEZ comparados con placebo. Se concluyó que la adición de una toxina A, junto a la toxina B dirigida a mABs no aumentó la eficacia, y el uso de un anticuerpo dirigido a

la toxina A sola fue ineficaz. En resumen, BEZ y actoxumab + BEZ fueron los mABs más efectivos en la prevención de IRCD.

Un estudio retrospectivo en Finlandia <sup>(33)</sup>, demostró que los pacientes con tres o más factores de riesgo experimentaron la mayor reducción en la recurrencia de ICD con BEZ (- 24.8% [rango - 39.1%, - 9.3%]), lo que sugiere una población potencial de pacientes objetivo para el medicamento. Los mejores resultados se dieron cuando se administró BEZ en una situación estable, como, por ejemplo, inmediatamente antes del alta hospitalaria o cuando todos los tratamientos con antibióticos ya se suspendieron (como fue el caso de aquellos que recibieron BEZ cuando esperaban el TMF). En esta situación, el microbioma intestinal obtiene tiempo para la recuperación, lo que contribuye a la curación. Este modelo de tratamiento es el mismo que con el TMF, en el que el objetivo es evitar los antibióticos después del trasplante.

Abdullah A Alhifany et al. <sup>(34)</sup> en una revisión sistemática y un metaanálisis, compararon la eficacia de BEZ con el TMF y la terapia antibiótica estándar en la resolución de IRCD. El análisis inicial, no encontró diferencia estadística entre el TMF y BEZ (OR 1.53, 95% CrI 0.39 a 5.16). Además, el TMF mostró una mejor resolución que la terapia antibiótica estándar (OR 2.98, 95% CrI 1.13 a 7.53), mientras que BEZ no reveló diferencias estadísticas en comparación con la terapia (OR 1.93, 95% CrI 0.84 a 4.91).

Se realizó un análisis comparativo secundario que incluyó los resultados de resolución en pacientes que recibieron dos o más infusiones de TMF o cualquier régimen de mABs. El TMF no encontró diferencia estadística con BEZ (OR 2.58, 95% CrI 0.30 a 23.53). Además, BEZ no manifestó diferencias estadísticas en la resolución con la terapia antibiótica estándar (OR 2.01, 95% CrI 0.40 a 10.51). Sin embargo, el TMF mostró una mejor resolución de IRCD que la terapia (OR 5.22, 95% CrI 1.26 a 23.25).

Por lo tanto, BEZ ha demostrado ser una alternativa efectiva para pacientes con >3 recurrencias, y para aquellos que no son aptos para el TMF, siendo a día de hoy un medicamento comercializado para uso clínico desde febrero de 2017. En cambio, su limitación viene dada debido a su alto costo y las posibles complicaciones cardíacas para pacientes con patología de base.

Otra perspectiva sería la **inmunización activa** <sup>(19)</sup>, cuya investigación continúa en curso. Dos vacunas contra CD están bajo evaluación. La formulación es por

inactivación de las toxinas A y B para producir los toxoides A y B, provocando estos una respuesta inmune protectora. En un estudio de fase 1 de la vacuna de toxoide CD en voluntarios sanos, la vacunación fue bien tolerada y más del 90% desarrollaron una fuerte respuesta de anticuerpos séricos a ambas toxinas. El estudio de fase 2 encontró que una dosis alta con tratamiento adyuvante administrado a los 0, 7 y 30 días provocó la mejor respuesta inmunitaria. Sin embargo, en fase 3 fue interrumpido, concluyendo que la probabilidad de que el ensayo alcanzara su objetivo era baja.

Otro estudio de fase 1 evaluó **VLA84**, una proteína de fusión recombinante con epítomos relevantes de ambas toxinas, como candidato a la vacuna en una población sana y en adultos mayores. A pesar de ser bien tolerado e inducir un alto título de anticuerpos contra las toxinas A y B en ambas poblaciones, a día de hoy, no hay información disponible sobre una posible fase 3, planificada o en curso.

En la actualidad, varias alternativas terapéuticas con diferentes presentaciones se encuentran en ensayos clínicos: <sup>(18)</sup>

Una presentación de TMF a base de enema, **RBX2660**, se sometió a un ensayo abierto de fase I que demostró seguridad y 87.1% de eficacia. Cuando se administró a pacientes recurrentes una dosis única, mostró superioridad al placebo con una eficacia del 67% en comparación con el 46%, en el estudio de fase II. Los métodos basados en enema son seguros en general, con eventos adversos gastrointestinales transitorios mínimos y sin preocupaciones por eventos adversos graves. RBX2660 se encuentra actualmente en fase III de ensayos.

Los productos de TMF oral a base de cápsulas están ganando popularidad rápidamente porque son menos costosos, tienen menos eventos adversos y son más fáciles de administrar que el reemplazo de microbiota por endoscopia. **SER-109**, una cápsula oral congelada, a pesar de que en su ensayo de fase I mostró resultados positivos, no pudo demostrar superioridad al placebo en un estudio aleatorizado doble ciego de fase II. Los ensayos de fase III para SER-109 están en progreso.

**RBX7455** es una cápsula oral liofilizada estable a temperatura ambiente, actualmente estudiada por *Rebiotix, Inc.* en un ensayo clínico de fase I para evaluar la seguridad.

También hay ensayos en fase II controlados con placebo para **CP101** (*Finch therapeutics*), una cápsula oral determinada como microbiota de espectro completo.

Su objetivo es estudiar los eventos adversos asociados, así como ver la tasa de recurrencia entre las 8 y 24 semanas.

Surge la incertidumbre sobre la eficacia de las nuevas alternativas a las heces de los donantes, como las formulaciones de **heces sintéticas** o **productos bacterianos vivos** generados in vitro por fermentación, para la administración a pacientes para prevenir o tratar enfermedades específicas. Con varias preparaciones (**SER-262**, **NTCD-M3**), están aflorando nuevos tratamientos, denominados terapias bioterapéuticas.

Según los resultados expuestos previamente, se proponen tanto la vancomicina como la fidaxomicina como terapia de primera línea. Finalmente, para la segunda y posteriores recurrencias se recomienda el trasplante de microbiota fecal, o TMF adyuvante con vancomicina.

La investigación en curso en este campo ha llevado al surgimiento de datos en términos de eficacia: las heces liofilizadas son inferiores a las heces frescas y congeladas, las cuales son equivalentes; las rutas gastrointestinales inferiores son más eficaces que las rutas gastrointestinales superiores. Por otro lado, las terapias más nuevas que incluyen fidaxomicina y BEZ no han sido globalmente aceptadas entre los proveedores, en vista de su alto costo. Los probióticos parecen tener algún beneficio en la disminución de la incidencia de IRCD, pero no se recomiendan tanto en el tratamiento, sino en la prevención, existiendo una clara necesidad de mayor investigación sobre el tema. En contraste, las cápsulas orales suponen una promesa terapéutica futura, debido a su procedimiento más acomodado y su posible autoadministración.

Pese a las evidencias anteriores, la falta de un producto estandarizado, forma de dosificación y método de administración son algunas de las limitaciones de TMF. Se encuentra heterogeneidad en cada etapa: el cribado y tipo de donante (DP vs DU), el procesamiento de las heces (fresca vs congelada vs heces liofilizadas), así como su cantidad a ser infundido, número de dosis de TMF y método de administración (oral, nasogástrica, nasoduodenal, enema, colonoscopia o cápsulas).

Cada recurso tiene sus ventajas y desventajas y, finalmente, la elección del procedimiento óptimo debe ser una decisión centrada en el paciente, basada tanto en los deseos particulares del receptor como en los aspectos clínicos, por ejemplo, el



estado general del paciente, accesibilidad al equipo, y habilidades y experiencias previas de los profesionales que impartirán la técnica.

Llama la atención la creciente incidencia de casos CD anualmente en Europa y los Estados Unidos. La translocación de microbiota, con el potencial de convertirse en una práctica de rutina, requiere de una infraestructura extensa y robusta, necesaria para satisfacer una demanda de esta escala.

Es conocido que la sangre y las heces comparten muchas de las mismas dependencias, pudiendo estas presentar una nueva oportunidad para ser manejadas por los servicios de sangre. Cabría preguntarse los beneficios de usar donantes de sangre como donantes de heces, y la capacidad de las organizaciones de servicios de sangre para realizar el reclutamiento y selección de donantes, así como el procesamiento y almacenamiento de los productos. ¿Serán las heces bancarias una nueva frontera para los bancos de sangre públicos? <sup>(18, 35)</sup>

La presente revisión ha comprendido una serie de **limitaciones** en la búsqueda bibliográfica, ya que la mayoría de los artículos novedosos se encuentran redactados en inglés, lo que supone una ligera dificultad a la hora de analizar dichos documentos. Además, una gran cantidad de ellos fueron descartados por ser de pago o requerir suscribirse a determinada revista para acceder a su lectura completa.

## 5. CONCLUSIONES

En esta revisión se ha podido constatar la elevada eficacia terapéutica demostrada por el TMF, principalmente en la ICD recurrente.

Si bien es cierto, las terapias de TMF son un procedimiento relativamente seguro, a pesar de ello, aún faltan datos sobre los resultados y su perfil de seguridad a largo plazo. En consecuencia, se requieren más investigaciones para determinar su lugar en el arsenal terapéutico, y la necesidad de aunar un protocolo consensuado.

Actualmente la translocación de material fecal para los estados de enfermedad no ICD debe limitarse únicamente a entornos de investigación, no obstante, se continúa explorando el TMF para pacientes con otras afecciones.

En la búsqueda de evidencias de las novedades terapéuticas actuales comparadas con el trasplante, BEZ ha demostrado ser una alternativa efectiva para aquellos que no son aptos para TMF; en cambio, su limitación viene dada debido a su alto costo y las posibles complicaciones cardíacas para pacientes con patología de base. Con respecto a los probióticos, se confirma la superioridad del TMF, sin embargo, podrían ser considerados una terapia adyuvante, resultando efectivos para la prevención IRCD; hoy en día se necesita más investigación de cara a su posible uso terapéutico.

En un futuro próximo aflorará la posibilidad de individualizar las terapias de reemplazo microbiano acorde a los pacientes y sus condiciones particulares. Incrementando el conocimiento de las posibles interacciones entre el huésped y la microbiota, las terapias podrán acondicionarse de tal manera que se fundamenten en los déficits o exceso de taxones microbianos específicos, emanándose un modo de tratamiento más efectivo.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. MayoClinic.org [Internet]. Rochester: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 1998 [actualizado 4 de enero de 2020; acceso 16 de febrero de 2020]; Infección por *C. difficile*. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/c-difficile/symptoms-causes/syc-20351691>
2. Dale N. Gerding y Vincent B. Young: Infección por *Clostridium difficile*. En: Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica, Octava edición. España: Elsevier; 2016, p.2897-2910.
3. D. A. Álvarez-Hernández, A. M. González-Chávez, D. González-Hermosillo-Cornejo, G. A. Franyuti-Kelly, A. Díaz-Girón-Gidi, R. Vázquez-López. Perspectivas históricas y vigentes sobre la infección por *Clostridium difficile*. Revista de Gastroenterología de México [Internet]. 2018 [acceso 16 de febrero de 2020]; 83(1): 41-50. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037509061730068X>
4. S. Lital Meyer Dra., A. Ricardo Espinoza Dr., P. Rodrigo Quera Dr. Infección por *clostridium difficile*: epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. Rev. Med. Clin. Condes [Internet]. 2014 [acceso 16 de febrero de 2020]; 2014; 25(3): 473-484. Disponible en: [https://www.clinicalascondes.cl/Dev\\_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2014/3%20abril/11-Dra.Meyer.pdf](https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2014/3%20abril/11-Dra.Meyer.pdf)
5. Luis Alcalá Hernández, Mercedes Marín Arriaza, Ana Mena Ribas, Jordi Niubó Bosh. Procedimientos en Microbiología Clínica, SEIMC: Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. [Internet]. Madrid, España: Emilia Cercenado Mansilla, Rafael Cantón Moreno; 2015 [acceso 15 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia53.pdf>
6. Elena Novakova, Maria Stefkovicova, Maria Garabasova Kopilec, Martin Novak et al. The emergence of *Clostridium difficile* ribotypes 027 and 176 with a predominance of the *Clostridium difficile* ribotype 001 recognized in Slovakia following the European standardized *Clostridium difficile* infection surveillance of 2016. International Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2019 [acceso 15 de febrero de 2020]; 90: 111-115. Disponible en:

<https://www.ijidonline.com/action/showPdf?pii=S1201-9712%2819%2930432->

[1](#)

7. Laura Barcán, Laura Ducatenzeiler, María del Carmen Bangher, Laura Barcelona, Wanda Cornistein, Lucía Daciuk et al. Recomendaciones intersociedades para diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones por *Clostridioides Difficile*. [Internet]. 2020 [acceso 16 de febrero de 2020]; 80: 1-32. Disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/31961792.pdf>
8. Nicholas A. Turner, Becky A. Smith, Sarah S. Lewis. Novel and emerging sources of *Clostridioides difficile* infection. Plos Pathogens [Internet]. 2019 [acceso 16 de febrero de 2020]; 15(12). Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.100812>
- [5](#)
9. Gbif.org [Internet]. Copenhagen, Dinamarca: Global Biodiversity Information Facility; 1999 [actualizado 21 de julio de 2016; acceso 14 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://www.gbif.org/es/species/3226608>
10. Rodrigo Quera, Rocío Sedano, Ricardo Espinoza, Daniela Rivera. Trasplante de materia fecal en pacientes octogenarios con infección recurrente por *Clostridioides difficile*. Rev Chilena Infectol [Internet]. 2019 [acceso 16 de febrero de 2020]; 36(4): 536-540. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v36n4/0716-1018-rci-36-04-0536.pdf>
11. Miguel Salavert Lletí. Elección del tratamiento en la diarrea asociada a *Clostridium difficile*: guías de práctica clínica o clasificaciones de riesgo. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2017 [acceso 14 de febrero de 2020]; 35(10): 613-616. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X17303294>
12. García Bravo M. y García Crespo JA. Guía práctica sobre las enfermedades asociadas a *Clostridioides* (previamente *Clostridium*) *difficile*, diagnóstico, tratamiento y prevención. Complejo Asistencial Universitario de Palencia. Comisión de Infecciones 2019. (Inédito).
13. Murciasalud.es [Internet]. Murcia, España: Murciasalud; 2017 [modificada 3 de agosto de 2017; acceso 18 de febrero de 2020]; Banco de Preguntas Preevid. ¿Está justificado tratar con probióticos como prevención primaria de infección por *Clostridium difficile*, en pacientes hospitalizados que reciben antibióticos? Disponible en: <https://www.murciasalud.es/preevid/21913#>

14. Redcaspe.org [Internet]. Alicante, España: Red CASPe; 1998 [actualizado febrero de 2016; acceso 15 de abril de 2020]. Programa de lectura crítica CASPe, leyendo críticamente la evidencia clínica. Disponible en: [http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla\\_revision.pdf?file=1&type=node&id=154&force=](http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla_revision.pdf?file=1&type=node&id=154&force=)
15. Redcaspe.org [Internet]. Alicante, España: Red CASPe; 1998 [actualizado febrero de 2016; acceso 15 de abril de 2020]. Programa de lectura crítica CASPe, leyendo críticamente la evidencia clínica. Disponible en: [http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla\\_ensayo\\_clinico\\_v1\\_0.pdf?file=1&type=node&id=158&force=](http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla_ensayo_clinico_v1_0.pdf?file=1&type=node&id=158&force=)
16. Elm von E, Altman DG, Egger M, Pocockd SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. Declaración de la iniciativa STROBE: directrices para la comunicación de estudios observacionales. Gac Sanit [Internet]. 2008 [acceso 15 de abril de 2020]; 22(2): 144-50. Disponible en: [https://www.strobstatement.org/fileadmin/Strobe/uploads/translations/STROBE\\_short\\_Spanish.pdf](https://www.strobstatement.org/fileadmin/Strobe/uploads/translations/STROBE_short_Spanish.pdf)
17. Jacek Czepiel, Mirosław Drózdź, Hanna Pituch, Ed J. Kuijper, William Perucki, Aleksandra Mielimonka et al. Clostridium difficile infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2019 [acceso 24 de marzo de 2020]; 38:1211–1221. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10096-019-03539-6.pdf>
18. Akshita Gupta , Srishti Saha y Sahil Khanna. Therapies to modulate gut microbiota: Past, present and future. World J Gastroenterol [Internet]. 2020 [acceso 18 de marzo de 2020]; 26 (8): 777-788. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052537/>
19. Benoit Guery, Tatiana Galperine, Frédéric Barbut. Clostridioides difficile : diagnóstico y tratamientos. BMJ [Internet]. 2019 [acceso 18 de marzo de 2020]; 366: 14609. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/366/bmj.14609.full.pdf>
20. Alyse L. Frisbee, William A. Petri Jr. Considering the Immune System during Fecal Microbiota Transplantation for Clostridioides difficile Infection. CelPress [Internet]. 2020. [acceso 15 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1471491420300356?token=407530>

0DF616D4C89A56B4E13831FFFAA4CA2C7C0EDF265A99134EFFC2B8E448E29B4ADD2A764B1856997C1F0226F980

21. Kyeong Ok Kim, Margot A. Schwartz, Otto S. T. Lin, Michael V. Chiorean, Michael Gluck. Reducing Cost and Complexity of Fecal Microbiota Transplantation Using Universal Donors for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Adv Ther* [Internet]. 2020 [acceso 24 de marzo de 2020]; 36:2052–2061. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12325-019-00974-x.pdf>
22. Theodore Rokkas, Javier P Gisbert, Antonio Gasbarrini, Georgina L Hold, Herbert Tilg, Peter Malfertheiner, Francis Megraud, and Colm O'Morain. A network meta-analysis of randomized controlled trials exploring the role of fecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection. *United European Gastroenterol J.* [Internet]. 2019 [acceso 18 de marzo de 2020]; 7 (8): 1051-1063. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6794697/>
23. Sarah E.Madoff, Mariana Urquiaga, Carolyn D. Alonso, Ciarán P. Kelly. Prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection: A systematic review of randomized controlled trials. *Anaerobe* [Internet]. 2019 [acceso 18 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1075996419301581?token=478EDE588654EA34203279A6A61FE68AA4C8D59D102F7EB05A4355FAB2484FA781CA5CCE7131C37B04DD4C0FBECD4925>
24. Szabolcs Vignvári, Áron Vincze, Jenő Solt, Dávid Sipos, Zsófia Feiszt, Beáta Kovács et al. Experiences with fecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infections via upper gastrointestinal tract. *AMIH* [Internet]. 2019 [acceso 20 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://akjournals.com/view/journals/030/66/2/article-p179.xml>
25. Ting Zhang ,Gaochen Lu ,Zhe Zhao ,Yafei Liu ,Quan Shen ,Pan Li et al. Washed microbiota transplantation vs. manual fecal microbiota transplantation: clinical findings, animal studies and in vitro screening. *Protein & Cell* [Internet]. 2020 [acceso 24 de marzo de 2020]; 11, 251–266. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13238-019-00684-8>
26. Ke Xin Li and Aleksandra Grobelna. Lyophilized versus Frozen Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium Difficile* Infection, Inflammatory

- Bowel Disease, and Irritable Bowel Syndrome: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. Cadth [Internet]. 2019 [acceso 18 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1166%20Lyophilized%20FMT%20Final.pdf>
27. Zhi-Dong Jiang, Robert R. Jenq, Nadim J. Ajami, Joseph F. Petrosino, Ashley A. Alexander, Shi Ke et al. Safety and preliminary efficacy of orally administered lyophilized fecal microbiota product compared with frozen product given by enema for recurrent *Clostridium difficile* infection: A randomized clinical trial. Plos one [Internet]. 2018 [acceso 20 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0205064&type=printable>
28. Kevin Zhang, Patricia Beckett, Salaheddin Abouanaser, Vida Stankus, Christine Lee, Marek Smieja. Prolonged oral vancomycin for secondary prophylaxis of relapsing *Clostridium difficile* infection. BMJ [Internet]. 2019 [acceso 18 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12879-019-3676-1>
29. Christian Lodberg Hvas, Simon Mark Dahl Jørgensen, Søren Peter Jørgensen, Merete Storgaard, Lars Lemming, Mette Mejlby Hansen et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. AGA Journals [Internet]. 2019 [acceso 18 de marzo de 2020]; 156 (5): 1324–1332. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(18\)35434-9/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(18)35434-9/pdf)
30. Kuan-Sheng Wu, Ling-Shan Syue, Aristine Cheng, Ting-Yu Yen, Hsien-Meng Chen, Yu-Hsin Chiu et al. Recommendations and guidelines for the treatment of *Clostridioides difficile* infection in Taiwan. Journal of Microbiology, Immunology and Infection [Internet]. 2020 [acceso 18 de marzo de 2020]; 53 (2): 191-208. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1684118220300128?token=BC9370F5F5DFC5B9A4C3B55A01403429B1DF0C00D57C999C0B11EEC0D37E3B0B22BE7038EF8B00A842A43C7EB1F6AC14>
31. M. Kachlíková, P. Sabaka, A. Koščálová, M. Bendžala, Z. Dovalová yI. Stankovič. Comorbid status and the faecal microbial transplantation failure in treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infection – pilot prospective

- observational cohort study. BMC Infectious Diseases [Internet]. 2020 [acceso 18 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12879-020-4773-x>
32. Wenjia Hui, Ting Li, Weidong Liu, Chunyan Zhou, Feng Gao. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: An updated randomized controlled trial meta-analysis. Plos One [Internet]. 2019 [acceso 18 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0210016&type=printable>
33. Jarmo Oksi, A. Aalto, P. Säilä, T. Partanen, V.-J. Antila, E. Mattila. Real-world efficacy of bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection: a retrospective study of 46 patients in five university hospitals in Finland. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2019 [acceso 24 de marzo de 2020]; 38:1947–1952. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10096-019-03630-y.pdf>
34. Abdullah A Alhifany, Abdulaali R Almutairi, Thamer A Almangour, Alaa N Shahbar, Ivo Abraham, Mohammed Alessa et al. Comparing the efficacy and safety of faecal microbiota transplantation with bezlotoxumab in reducing the risk of recurrent *Clostridium difficile* infections: a systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open [Internet]. 2019 [acceso 18 de marzo de 2020]; 9(11): e031145. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/9/11/e031145.full.pdf>
35. Simon Mark Dahl Jørgensen, Christian Lodberg Hvas, Jens Frederik Dahlerup, Susan Mikkelsen, Lars Ehlers, Lianna Hede Hammeken et al. Banking feces: a new frontier for public blood banks? Transfusion [Internet]. 2019 [acceso 18 de marzo de 2020]; 59; 2776–2782. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/trf.15422>



## 7. ANEXOS

### Anexo 1. Búsquedas realizadas en las bases de datos.

BASE DE DATOS	BÚSQUEDA	FILTROS APLICADOS	SELECCIONADOS/ RESULTADOS
TRIP Database	"Clostridium difficile" AND "Recurrence Infections" AND "Fecal Microbiota Transplantation"	2019	4/19
LILACS	"Clostridium difficile" AND "Trasplante de microbiota fecal" AND "Recurrencia"	Texto completo Español/Inglés/Francés 2019-2020	15/26
COCHRANE	"Clostridium difficile" AND "Recurrence Infection" AND "Fecal Microbiota Transplantation"	2018-2020	8/44
SPRINGER	"Clostridium difficile" AND "Recurrence Infections" AND "Fecal Microbiota Transplantation"	2019-2020 Inglés	11/34
MEDES	"Clostridium difficile"	2018-2020	3/21
PUBMED	"Clostridioides difficile" AND "Fecal Microbiota Transplantation" AND "Recurrence Infection"	Free full text, in the last 1 year.	24/47
SCIENCE DIRECT	"Clostridioides difficile" AND "Fecal Microbiota Transplantation" AND "Recurrence Infection"	2020	3/14

## Anexo 2. Tablas resumen de los artículos seleccionados.

<b>Therapies to modulate gut microbiota: Past, present and future. (2020)</b> Akshita Gupta, Srishti Saha, and Sahil Khanna. Referencia bibliográfica 18.	
<b>Tipo de estudio</b>	Revisión narrativa.
<b>Resultados</b>	<p>Los <b>probióticos</b> se han utilizado para tratar afecciones asociadas con un microbioma alterado, pero han demostrado una eficacia limitada. Una explicación plausible para esto podría ser una diferencia en la diversidad de los organismos en los probióticos en comparación con los microbios en el intestino humano sano.</p> <p>Por lo tanto, <b>TMF</b> con representación de toda la microbiota intestinal natural, representa una alternativa potencialmente superior a los probióticos; restaura la diversidad de la microbiota intestinal y ha logrado tasas de curación superiores al 85%. La investigación en <b>términos de eficacia</b>: las heces liofilizadas son inferiores a las heces frescas y congeladas, que son equivalentes; las rutas gastrointestinales inferiores son más eficaces que las rutas gastrointestinales superiores (95% y 88% respectivamente), mientras que la colonoscopia es mejor que el enema de una sola vez (87% y 66% respectivamente).</p> <p>Varios productos se encuentran actualmente en ensayos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>RBX2660</b>: una suspensión de microbiota mantenida congelada, descongelada antes de usar y administrada como un enema. En un ensayo abierto de fase I demostró seguridad y 87.1% de eficacia. Una dosis única mostró superioridad al placebo con una eficacia del 67% en comparación con el 46%, en el estudio de fase II.</li> <li>▪ <b>SER-109</b>: una cápsula oral congelada, contiene 50 especies de Firmicutes esporas derivadas de muestras de heces humanas purificadas y enriquecidas de donantes sanos. No pudo demostrar superioridad al placebo en el tratamiento de IRCD en un estudio doble ciego aleatorizado de fase II. Los ensayos de fase III están en progreso.</li> <li>▪ <b>RBX7455</b>: una cápsula oral liofilizada que se deriva de las heces, no está congelada y es estable a temperatura ambiente, y actualmente está siendo estudiada por <i>Rebiotix, Inc.</i> en un ensayo clínico de fase I para evaluar la seguridad.</li> <li>▪ <b>CP101</b>: (<i>Finch therapeutics</i>) una cápsula oral definida como microbiota de espectro completo. Estos tienen como objetivo estudiar los eventos adversos asociados, así como ver qué proporción de pacientes con ICD permanecen libres de recurrencia a las 8 y 24 semanas.</li> </ul> <p>También hay una pregunta sobre la eficacia del uso de alternativas a las heces de los donantes, como las formulaciones de heces sintéticas o productos bacterianos vivos generados in vitro por fermentación, para la administración a pacientes para prevenir o tratar enfermedades específicas. Estas nuevas <b>terapias</b> se llaman <b>bioterapéuticas</b>. Hay varias preparaciones (<b>SER-262, NTCD-M3</b>).</p>

<b>Clostridioides difficile: diagnosis and treatments (2019)</b> Benoit Guery, Tatiana Galperine, Frédéric Barbut. Referencia bibliográfica 19.	
<b>Tipo de estudio</b>	Revisión Sistemática. Puntuación CASPe: 8/10.
<b>Sujetos y origen</b>	Búsquedas en PubMed y Medline de artículos publicados entre 1958 y 2018. Se priorizaron las revisiones recientes (después de 2000) de alta calidad y los ensayos controlados aleatorios en los que las referencias múltiples serían relevantes.
<b>Intervención y comparación</b>	Tratamientos emergentes.
<b>Resultados</b>	Dos metaanálisis recientes sobre ensayos controlados aleatorios encontraron conclusiones consistentes de que el <b>enema era menos eficiente</b> que la administración oral o por colonoscopia del trasplante de microbiota fecal, y tenía una eficacia equivalente a las cápsulas o la colonoscopia. <b>No</b> se observaron

	<p><b>diferencias</b> entre las <b>heces frescas y congeladas</b>. Los datos muestran que las heces congeladas son tan eficientes como las heces frescas, y los productos <b>liofilizados</b> tienen una <b>eficacia más baja</b>.                  Un ensayo que comparó el TMF por cápsula y por colonoscopia encontró que la prevención se logró en el 96,2% en los grupos de cápsulas y colonoscopia. El TMF a través de cápsulas orales <b>no fue inferior</b> al parto por colonoscopia durante un período de 12 semanas.                  Un ensayo asignó al azar a 21 pacientes al trasplante oral de metronidazol o microbiota fecal por enema. Siete pacientes en el grupo de trasplante respondieron al tratamiento (78%; intervalo de confianza del 95%: 40 a 97), en comparación con cinco en el grupo de metronidazol (45%; intervalo de confianza del 95% 17 a 77) (P = 0,20), lo que sugiere que el trasplante de microbiota fecal podría ser una opción en un <b>primer episodio</b>. Sin embargo, el trasplante en este entorno es un desafío, porque los efectos a largo plazo aún no se han explorado.                  Actualmente hay cinco medicamentos disponibles para tratar la infección por <i>C. difficile</i> : metronidazol, vancomicina, fidaxomicina, tigeciclina y teicoplanina. La <b>vancomicina</b> es superior al metronidazol y la <b>fidaxomicina</b> a la vancomicina.</p>
<p><b>Conclusiones</b></p>	<p>Dos ensayos clínicos de fase 3 (<b>MODIFY I y MODIFY II</b>) evaluaron la capacidad de los dos <b>anticuerpos</b> para reducir la recurrencia. Recibieron antibióticos orales estándar para la infección primaria o recurrente, más una infusión de BEZ, actoxumab más BEZ o placebo. La adición de <b>actoxumab no mejoró la eficacia</b>; sin embargo, el <b>BEZ</b> se asoció con una <b>reducción sustancial de la infección</b> recurrente en comparación con el placebo (17% v28%).  <b>Dos vacunas</b> están bajo evaluación: la basada en toxoides inactivados con formalina es actualmente la más avanzada. La formulación es por inactivación de las toxinas A y B. Fueron bien toleradas en un estudio de fase 1 y más del 90% de los voluntarios desarrollaron una fuerte respuesta de anticuerpos séricos a ambas toxinas. No hay información disponible sobre una posible fase 3, planificada o en curso.  <b>Probióticos</b>: actualmente se están probando varios probióticos, específicamente <i>Lactobacillus reuteri</i>. Recientemente se completaron dos ensayos de fase 3 y se propone un ensayo aleatorizado, pero aún no se está reclutando.                  En conclusión, para una primera recurrencia, o para pacientes con riesgo de recurrencia, se proponen tanto la <b>vancomicina</b> como la <b>fidaxomicina</b> como terapia de primera línea. Finalmente, para la infección múltiple recurrente, se recomienda el <b>trasplante</b> de microbiota fecal.</p>

**Considering the Immune System during Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridioides difficile* Infection (2020)**  
 Alyse L.Frisbee, William A.Petri Jr. Referencia bibliográfica 20.

<p><b>Tipo de estudio</b></p>	<p>Revisión narrativa.</p>
<p><b>Intervención y comparación</b></p>	<p>Avances recientes en la comprensión de la interacción entre las células inmunes y la microbiota y cómo pueden relacionarse con la recuperación de CD a través de la terapia TMF.</p>
<p><b>Resultados</b></p>	<p>Las altas tasas de recurrencia de ICD son problemáticas y ocurren en hasta 30% de los pacientes debido a la disbiosis asociada a antibióticos sostenida. Si bien CD es susceptible a la terapia con antibióticos, los <b>antibióticos</b> utilizados para tratar la infección <b>alteran aún más la microbiota</b> que proporciona resistencia a la colonización y protección inmunomediada. Por lo tanto, mientras se mata a CD, los antibióticos también causan una <b>mayor susceptibilidad</b> del huésped a la reinfección y la enfermedad recurrente. El TMF combate este estado cíclico enfermo, restaurando una comunidad diversa de microbios en el colon y restaurando la homeostasis intestinal.</p>
<p><b>Conclusiones</b></p>	<p>La <b>congelación</b> del material TMF permite muchos avances, como la detección previa, la banca y la nueva prueba de las heces de los donantes, además de la posibilidad de entrega a otros hospitales. Un avance adicional para hacer que la terapia sea más accesible es la administración en cápsulas TMF orales.</p>

### Reducing Cost and Complexity of Fecal Microbiota Transplantation Using Universal Donors

#### for Recurrent *Clostridium difficile* Infection (2019)

Kyeong Ok Kim, Margot A. Schwartz, Otto S. T. Lin, Michael V. Chiorean & Michael Gluck. Referencia bibliográfica 21.

<b>Tipo de estudio</b>	Comparación retrospectiva de dos cohortes históricas. Puntuación CASPe: 20/22.
<b>Sujetos y origen</b>	Se realizaron un total de 111 TMF en 105 pacientes (56 de donantes dirigidos por el paciente y 55 de donantes universales).
<b>Intervención y comparación</b>	Comparamos el costo y la eficiencia de programación del trasplante de microbiota fecal por donantes <b>universales</b> con <b>donantes dirigidos por el paciente</b> . Se compararon a su vez los resultados clínicos, los eventos adversos, el tiempo entre la consulta y la infusión, las tarifas de consulta y los costos de los materiales.
<b>Resultados</b>	Las <b>tarifas</b> totales de consulta fueron significativamente <b>más bajas</b> en el grupo de <b>donantes universales</b> debido a menos consultas de enfermedades infecciosas. Los <b>costos</b> para la detección de donantes y la preparación de heces fueron <b>más bajos</b> en la <b>cohorte universal de donantes</b> (\$ 485.0 vs. \$ 1189.90 ± 541.4, p <0.001, IC 95% 559.9–849.9). El <b>tiempo</b> desde las consultas hasta la infusión fue <b>más corto</b> en la <b>cohorte universal de donantes</b> (18.9 ± 19.1 vs. 36.4 ± 23.3 días, p <0.001, IC 95% 9.521–25.591). Las <b>recurrencias</b> dentro de las 8 semanas posteriores al trasplante de microbiota fecal fueron <b>equivalentes</b> (p = 0,354). Los <b>eventos adversos</b> fueron <b>equivalentes</b> .
<b>Conclusiones</b>	El TMF con donantes <b>universales</b> versus donantes dirigidos por el paciente para ICDR mostró una eficacia comparable y complicaciones a corto plazo. El uso de donantes universales resultó en ahorros significativos de costos y eficiencia de programación.
<b>Limitaciones</b>	Como estudio retrospectivo, el sesgo puede haberse introducido sin darse cuenta. Las actitudes de los pacientes con respecto a la recepción de material fecal de donantes anónimos versus pacientes dirigidos no se cuantificaron, sino que cualitativamente parecieron completamente tolerantes. Los datos de los pacientes remitidos no tenían de manera uniforme información histórica o de laboratorio completa. La duración de la enfermedad fue significativamente mayor en la cohorte UD y eso pudo haber afectado la eficacia de TMF, aunque en este estudio de 105 pacientes la eficacia fue equivalente.

### A network meta-analysis of randomized controlled trials exploring the role of fecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection. (2019)

Theodore Rokkas, Javier P Gisbert, Antonio Gasbarrini, Georgina L Hold, Herbert Tilg, et al. Referencia bibliográfica 22.

<b>Tipo de estudio</b>	Metaanálisis. Puntuación CASPe: 7/10.
<b>Sujetos y origen</b>	6 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) elegibles que incluyeron 348 pacientes con ICD, en los que se utilizaron siete intervenciones terapéuticas.
<b>Intervención y comparación</b>	Trasplante de microbiota fecal de donantes (TMFD), vancomicina, fidaxomicina, vancomicina + TMFD, vancomicina + lavado intestinal, TMF autólogo y placebo.
<b>Resultados</b>	El <b>TMFD</b> mostró la mayor eficacia en comparación con la vancomicina [odds ratio (intervalo creíble del 95%), 20.02 (7.05–70.03)] y fidaxomicina (22.01 (4.38–109.63)).

<p><b>Conclusiones</b></p>	<p>El <b>TMFD</b> es el enfoque terapéutico óptimo para el ICDR, ya que fue el <b>más eficaz</b> entre varias intervenciones terapéuticas, particularmente en comparación con los antibióticos de uso común como la vancomicina o la fidaxomicina.</p> <p>Parece que el material fecal <u>congelado / descongelado</u>, que es un método más fácil para reducir la presión sobre un donante para proporcionar heces el día requerido, es tan efectivo como la FMT fresca. Para esto, las formas encapsuladas de material congelado o liofilizado podrían ser la solución. Sin embargo, continúan necesiéndose más datos de ECA. Con respecto a la ruta de parto, parece que las <u>rut</u> <u>nasoduodenal o colonoscópica</u> podrían ser más efectivas que los enemas.</p>
<p><b>Limitaciones</b></p>	<p>Los estudios involucrados fueron evaluados como de baja a moderada calidad al considerar factores como la ceguera y el poder. Estos reflejan cierto riesgo de sesgo a través de la evaluación general de la confianza en las estimaciones.</p> <p>Otras limitaciones están relacionadas con los diferentes protocolos TMF utilizados en los ECA involucrados. Por ejemplo, hubo heterogeneidad con respecto a las modalidades de entrega que se habían utilizado para TMF, es decir, sonda nasogástrica o nasoyeyunal, endoscopia digestiva alta, colonoscopia y enemas. Desde este punto de vista, la metodología estandarizada es importante tanto para la investigación como para las perspectivas clínicas.</p>

### Prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection: A systematic review of randomized controlled trials (2020)

Sarah E. Madoff, Mariana Urquiaga, Carolyn D.Alonso, Ciarán P.Kelly. Referencia bibliográfica 23.

<p><b>Tipo de estudio</b></p>	<p>Revisión Sistemática. Puntuación CASPe: 9/10.</p>
<p><b>Sujetos y origen</b></p>	<p>38 ECA incluidos (8.102 participantes con ICDR: edades medias de 50.4-58.6 años y requirieron que tuvieran un episodio de ICD al momento de la inscripción).</p>
<p><b>Intervención y comparación</b></p>	<p>19 antibióticos evaluados (3.743 participantes), 8 TMF (582 participantes), 3 anticuerpos monoclonales (mABs) (2.805 participantes) y 8 prebióticos, probióticos y polímeros no antibióticos (972 participantes).</p>
<p><b>Resultados</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TMF en comparación con la terapia con vancomicina: <b>TMF fue más efectivo</b> en la prevención de IRCD que un curso de diez días más una reducción gradual de vancomicina oral de tres semanas (RR 0,47; IC del 95%: 0,25 a 0,91); que un ciclo de vancomicina de catorce días (RR 0.27 [IC 95%, 0.09-0.80]) y un ciclo de vancomicina de catorce días más lavado intestinal (RR 0.24 [IC 95%, 0,08–0,71]).</li> <li>• En cuanto a <b>formularios de preparación</b>: congelada por colonoscopia no era inferior al TMF reciente (RR 9,36 [IC 95%, 0,53–165,03]); congelada no era inferior a TMF fresca en un estudio similar con administración por enema (RR 0,84 [IC 95%, 0,54-1,30]); no inferioridad de las cápsulas de TMF en comparación con la infusión colonoscópica (RR 0,98 [IC 95%, 0,14-6,71]); no diferencias en la eficacia al comparar SNG con administración colonoscópica (RR 0,20 [IC 95%, 0,01-3,70]).</li> <li>• <b>Anticuerpos monoclonales</b>: Actoxumab + bezlotoxumab (RR 0.42 [IC 95%, 0.25–0.71]), bezlotoxumab (RR 0.62 [IC 95%, 0.51–0.75]), y actoxumab + bezlotoxumab (RR 0.58 [IC 95%, 0.47–0.71]), parece ser más eficaz en la prevención de IRCD en comparación con actoxumab solo (RR 0,97 [IC 95%, 0,76–1,24]).</li> <li>• <b>Probióticos y otros</b>: tres estudios han encontrado beneficios para los prebióticos o probióticos en la prevención de ICDR, incluido un estudio que evaluó la <b>oligofructosa</b> (en comparación con placebo: RR 0.24 [IC 95%, 0.11–0.56]), otro que evaluó <b>S. boulardii</b> (en comparación a placebo: RR 0.59 [IC 95%, 0.35–0.98]), y un tercero que estudió un curso de 7 días de CD <b>cepa M3 no toxigénica</b> (en comparación con placebo: RR 0.11 [IC 95%, 0.02– 0,54]).</li> </ul>
<p><b>Conclusiones</b></p>	<p>En general, <b>no</b> hubo diferencias significativas para las diferentes rutas o preparaciones de TMF. Se demostró la <b>no</b> inferioridad de la administración por SNG o las cápsulas en comparación con la ruta colonoscópica. Otro trabajo demostró que la TMF congelada <b>no</b> era inferior a la fresca.</p> <p>Por otro lado, se comenta la <b>superioridad</b> de las heces de donantes <b>heterólogos</b> sobre las heces autólogas administradas mediante colonoscopia.</p> <p><b>BEZ</b> y actoxumab + BEZ fueron los mABs más efectivos en la prevención de IRCD. La adición de una toxina A dirigida a la toxina B no aumentó la eficacia, y el uso de un anticuerpo dirigido a la toxina A sola fue ineficaz. Los <b>probióticos</b> tienen la ventaja de ser considerados como una terapia adyuvante relativamente segura</p>

con un bajo riesgo, pero junto a los **prebióticos**, existe claramente la necesidad de más investigación sobre el tema. Demostraron ser efectivos en la **prevención** de IRCD, incluido un prebiótico (oligofructosa), un probiótico (*S. boulardii*) y una cepa no toxigénica de *C. difficile* (M3).

### Experiences with fecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infections via upper gastrointestinal tract. (2019)

Szabolcs Vígvári, Áron Vincze, Jenő Solt, Dávid Sipos, Zsófia Feiszt, Beáta Kovács et al. Referencia bibliográfica 24.

<b>Tipo de estudio</b>	Estudios de Casos y Controles. Puntuación CASPe: 8/11.
<b>Sujetos y origen</b>	60 pacientes incluidos, rango de edad: de 26 a 88 años.
<b>Intervención y comparación</b>	Se instiló una cantidad de 100 ml de solución de microbiota fecal en un tubo nasoduodenal (SND) en 16 casos y en un tubo nasogástrico (SNG) en 44 casos.
<b>Resultados</b>	Es importante tener en cuenta que la <b>tasa de recurrencia</b> parece ser <b>menor</b> cuando la solución se instila a través de tubos <b>ND</b> . Aunque la diferencia ( $p = 0.3113$ , usando la prueba de probabilidad exacta de Fisher) entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa, consideramos que es clínicamente importante.
<b>Conclusiones</b>	La TMF a través del tracto gastrointestinal <b>superior</b> tiene una alta tasa de <b>curación</b> cercana al <b>100%</b> , y se informa que es segura y respalda la viabilidad de su uso. Debemos tener en cuenta que, debido a la falta de ensayos clínicos, solo se ofrece a pacientes con dos o más recaídas, y sigue siendo la última terapia de rescate. Está claro que se requieren más investigaciones para determinar su lugar en nuestro arsenal terapéutico y el mejor protocolo para realizar TMF.

### Washed microbiota transplantation vs. Manual fecal microbiota transplantation: clinical findings, animal studies and in vitro screening. (2020)

Ting Zhang, Gaochen Lu, Zhe Zhao, Yafei Liu, Quan Shen, Pan Li et al. Referencia bibliográfica 25.

<b>Tipo de estudio</b>	Estudio retrospectivo. Puntuación STROBE: 20/22.
<b>Sujetos y origen</b>	970 pacientes que se sometieron a TMF se registraron en el sistema de trasplante de microbiota de China (CMTS) durante un seguimiento de más de un año. Los datos relacionados con TMF se recopilaron del 25 de octubre de 2012 al 10 de octubre de 2019 buscando en la base de datos, que sigue el protocolo ético de CMTS.
<b>Intervención y comparación</b>	Trasplante de microbiota <b>lavada</b> VS trasplante <b>manual</b> de microbiota fecal.
<b>Resultados</b>	La tasa de <b>efectos adversos disminuyó</b> significativamente en pacientes que se sometieron a un <b>método automático</b> para la preparación de microbiota fecal que aquellos que experimentaron un método manual (38.7% vs. 12.3%, $P < 0.001$ ). La <b>fiebre</b> después de TMF <b>disminuyó</b> significativamente de 19.35% en preparación manual a <b>5.15% en preparación automática</b> para microbiota fecal ( $P = 0,001$ ). El peso fecal se correlacionó con la cantidad de microbiota lavada enriquecida (IC 95%, 0.61-0.68, $P < 0.0001$ ), pero $r$ fue 0.65. Incluso para las diferentes muestras de defecación del mismo donante, la relación entre el peso fecal y la cantidad de microbiota no fue satisfactoria. El coeficiente de correlación $r$ en donantes adultos es 0.65 (IC 95%, 0.57-0.72, $P < 0.0001$ ), mientras que es 0.36 en donantes de niños (IC 95%, 0.10-0.57, $P = 0.0085$ ). La dosis de microbiota enriquecida para pacientes adultos y niños mayores de 7 años es de 50 cm.3 de precipitación de microbiota para el tratamiento regular y la dosis de microbiota enriquecida para niños de 1 a 7 años oscilaron entre 10 y 50 cm.

<b>Conclusiones</b>	<p>El TMF mediante preparación <b>manual</b> se ha aplicado para tratar enfermedades durante miles de años. Sin embargo, este método aún soporta riesgos de seguridad y desafía la resistencia psicológica y la aceptación de médicos, pacientes y donantes.</p> <p>La evidencia mostró que la preparación de microbiota <b>lavada</b> con microfiltración basada en un sistema de purificación automática seguido de centrifugación repetida más suspensión durante tres veces <u>disminuyó</u> significativamente los <u>acontecimientos adversos</u>. El sistema de microfiltración puede eliminar residuos de alimentos no digeridos, hongos, huevos de parásitos y algunas partículas pequeñas. El proceso de lavado seguido eliminó ciertos fragmentos bacterianos, metabolitos, moléculas solubles y proteínas.</p> <p>El método de microbiota de <b>lavado</b> hace posible la administración <b>precisa</b> de la <b>dosis</b> de microbiota fecal. Hasta ahora, la mayoría de las investigaciones y consensos recomiendan a los médicos que determinen la <u>dosis terapéutica</u> de microbiota <u>en función del peso fecal del donante</u>. Este estudio informó por primera vez que el <b>peso fecal no estaba bien correlacionado con la cantidad de microbiota enriquecida</b>. Este fenómeno se puede observar entre donantes de diferentes edades, e incluso diferentes donaciones en un mismo donante.</p> <p>En términos de dosis terapéuticas, muchos estudios recomiendan una <b>dosis única de 30 a 50 g</b> de material fecal para tratar a los pacientes. El último <b>consenso internacional en 2019</b> sugirió que la <b>cantidad mínima</b> de heces de donante es de <b>12.5 g</b> para el parto gastrointestinal <u>superior</u> y <b>25 g</b> para el parto gastrointestinal <u>inferior</u>.</p>
---------------------	---

### Lyophilized versus Frozen Fecal Microbiota Transplant for Recurrent Clostridium Difficile Infection, Inflammatory Bowel Disease, and Irritable Bowel Syndrome: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines (2019)

Ke Xin Li, Aleksandra Grobelna. Referencia bibliográfica 26.

<b>Tipo de estudio</b>	Revisión Sistemática. Puntuación CASPe: 7/10.
<b>Sujetos y origen</b>	(EA 1) 65 adultos entre 20 y 97 años de edad con CDI recurrente. (EA 2) 73 adultos entre 19 y 97 años de edad que tuvieron al menos tres episodios de ICD en los últimos 12 meses.
<b>Intervención y comparación</b>	Se identificaron dos ensayos controlados aleatorios.
<b>Resultados</b>	No identificó ninguna diferencia estadísticamente significativa en las tasas de curación de ICD entre el TMF liofilizado y congelado mediante colonoscopia. En cambio, el <b>liofilizado</b> es más fácil de almacenar (por ejemplo, a una temperatura estándar del refrigerador de 4°C) y que el material en polvo es más fácil de encapsular.
<b>Conclusiones</b>	No diferencia entre el trasplante de microbiota fecal <b>liofilizado</b> y <b>congelado</b> mediante colonoscopia.
<b>Limitaciones</b>	La evidencia presentada en este informe debe interpretarse con cautela en función de las limitaciones y la escasez de datos comparativos.

### Safety and preliminary efficacy of orally administered lyophilized fecal microbiota product compared with frozen product given by enema for recurrent Clostridium difficile infection: A randomized clinical trial. (2018)

Zhi-Dong Jiang, Robert R. Jenq, Nadim J. Ajami et al. Referencia bibliográfica 27.

<b>Tipo de estudio</b>	Ensayo clínico aleatorizado. Puntuación CASPe: 9/10.
<b>Sujetos y origen</b>	En un solo centro, <b>65</b> adultos con $\geq 3$ episodios de ICD recurrente fueron aleatorizados para recibir: <ul style="list-style-type: none"> <li>• (n = 31) microbiota fecal <b>liofilizada encapsulada</b> de 100 a 200 g de heces de donantes</li> <li>• (n = 34) TMF <b>congelado</b> de 100 g de heces de donantes por enema .</li> </ul>

<b>Intervención y comparación</b>	Comparar la seguridad y la eficacia preliminar del producto de microbiota <b>liofilizado</b> administrado por vía <u>oral</u> en comparación con el producto <b>congelado</b> por <u>enema</u> .
<b>Resultados</b>	<p>56 de 65 (86%) sujetos inscritos en el estudio se curaron sin episodios de ICD durante los dos meses posteriores a la TMF. En el subgrupo que recibió dos dosis de TMF oral (total de 200 g de producto fecal), 21 de 23 (91%) sujetos se curaron (<math>p = 0,61</math>) con una tasa de curación global por forma de <b>cápsula oral</b> de TMF de 26 de 31 (<b>84%</b>) En el grupo aleatorizado para recibir TMF <b>congelado</b> mediante <b>enema</b>, se curaron 30 de 34 (<b>88%</b>) (<math>p = 0,73</math> para oral versus congelado).</p> <p>Los recuentos cuantitativos de bacterias anaerobias cultivables podrían realizarse a una dilución 1:10<sup>6</sup> de heces de donantes, produciendo <math>495.5 \pm 354.7</math> colonias para productos frescos, <math>136.8 \pm 140.4</math> para productos congelados y <math>290.6 \pm 207.0</math> para productos liofilizados (<math>p = 0.014</math>). El recuento de colonias anaeróbicas viables / culturales fue <b>significativamente menor</b> en el <b>producto fecal congelado</b> (<math>p = 0.015</math>) y liofilizado (<math>p = 0.029</math>) en comparación con el material fecal <u>fresco</u>.</p> <p>Ambos productos normalizaron la diversidad de la microbiota fecal, mientras que el producto <b>liofilizado</b> administrado por vía <b>oral</b> fue <b>menos efectivo en la reposición de las clases de Bacteroidia y Verrucomicrobia</b> en comparación con el producto congelado mediante enema (fueron similares en su capacidad para mejorar la diversidad general de microbiomas intestinales en este estudio: la liofilización parece ser más dura que la congelación, lo que lleva a una reducción de ciertos taxones). Postulan que estas diferencias se relacionan con los efectos dañinos del ácido gástrico, las sales biliares y las enzimas digestivas durante el tránsito gastrointestinal superior para el producto TMF administrado por vía oral. Proporcionan datos preliminares que al aumentar la dosis del producto liofilizado y al administrarlo en dos días consecutivos, superamos la pérdida de microbiota observada por liofilización.</p>
<b>Conclusiones</b>	<p>En la evaluación preliminar, ambas rutas parecían mostrar una eficacia equivalente, aunque la <u>dosis</u> puede necesitar ser <u>mayor</u> para el producto <u>lío</u>filizado. Las bacterias formadoras de esporas parecen ser los organismos de injerto más importantes en TMF por vía oral utilizando productos liofilizados. La <u>vía de parto</u>, oral o rectal, <u>no</u> influyó en las <u>experiencias adversas</u> en TMF.</p> <p>Anteriormente se ha demostrado que la microbiota fecal <u>lío</u>filizada, sin un crioprotector, proporcionaba una <u>eficacia algo reducida</u> en comparación con la microbiota fresca, con producto congelado en el medio, cuando se administraba por colonoscopia a sujetos con ICDR.</p> <p>En el presente estudio, utilizan un <u>crioprotector</u> en la preparación de productos liofilizados y congelados que parecían estar asociados con una protección mejorada. Descubrimos que el producto TMF administrado por vía oral liofilizado en cápsulas con recubrimiento entérico era tan eficaz como el producto congelado administrado por enema cuando administramos el producto oral en el doble de la dosis y en dos días consecutivos.</p> <p>Hemos identificado <b>tres ventajas</b> de nuestro <b>producto liofilizado</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El <u>volumen</u> de producto necesario cuando se entrega el producto liofilizado en comparación con el producto congelado se <u>reduciría</u>, lo que llevaría a tomar <u>menos cápsulas</u>.</li> <li>• El polvo liofilizado debe tener un <u>olor o sabor menos desagradable</u> que el producto congelado.</li> <li>• En tercer lugar, el producto liofilizado <u>se almacena más fácilmente</u> a la temperatura estándar del refrigerador en comparación con las temperaturas ultrabajas para el producto congelado. También creemos que el <u>recubrimiento entérico</u> de las cápsulas utilizadas en este estudio permitiría el suministro al intestino delgado en lugar del estómago, lo cual es ventajoso en caso de vómitos o reflujo gastroesofágico.</li> </ul> <p>La duración del almacenamiento y la estabilidad de los productos congelados y liofilizados es una consideración importante para un programa TMF. Trabajando con el producto congelado y liofilizado utilizado en el presente estudio, encontramos que ambos productos son activos para prevenir la ICD en un modelo de ratón hasta <b>7 meses</b> después del <b>almacenamiento</b> del producto <b>congelado a -80 ° C</b> y el producto <b>lío</b>filizado a la <b>temperatura estándar del refrigerador (~ 1.6°C)</b>.</p>
<b>Limitaciones</b>	Con un interés primario en la seguridad y con finanzas limitadas, no se pudo comparar múltiples dosis empleadas para la administración oral. El estudio habría mejorado al aumentar el tamaño de la muestra para permitirnos aleatorizar a los sujetos a tres grupos, las dos dosis de producto liofilizado utilizadas en comparación con el producto congelado administrado por enema.



### Prolonged oral vancomycin for secondary prophylaxis of relapsing *Clostridium difficile* infection (2019)

Kevin Zhang, Patricia Beckett, Salaheddin Abouanaser, Vida Stankus, Christine Lee & Marek Smieja.

Referencia bibliográfica 28.

<b>Tipo de estudio</b>	Revisión retrospectiva. Puntuación STROBE: 18/22.
<b>Sujetos y origen</b>	Durante el período de enero de 2013 a diciembre de 2017 fueron seleccionados 20 pacientes consecutivos con ICDR que no eran candidatos para TMF, se negaron o recayeron después de TMF.
<b>Intervención y comparación</b>	Fueron tratados con vancomicina, seguido de vancomicina oral a largo plazo a una <b>dosis de 125 mg</b> una vez al día durante al menos <b>8 semanas</b> .
<b>Resultados</b>	Solo se produjo un único caso de recaída durante el tratamiento con vancomicina a largo plazo. Entre los que dejaron de tomar vancomicina a largo plazo, el 31% recayó en 6 semanas. No se observaron eventos adversos.
<b>Conclusiones</b>	La profilaxis prolongada con vancomicina a una dosis de <b>125 mg</b> por vía oral al día es una <b>opción eficaz</b> y bien tolerada para la prevención secundaria de IRCD, y puede considerarse en aquellos sin acceso a TMF, o quienes recaen o fallan TMF.
<b>Limitaciones</b>	Tiene un tamaño limitado y una decisión no sistemática de iniciar o interrumpir la profilaxis. Se necesitan más estudios para determinar la duración óptima de la profilaxis y para determinar los factores de riesgo de recaída después de suspender la profilaxis.

### Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection (2019)

Christian Lodberg Hvas, Simon Mark Dahl Jørgensen, Søren Peter Jørgensen, Merete Storgaard, Lars Lemming et al.

Referencia bibliográfica 29.

<b>Tipo de estudio</b>	Ensayo aleatorio de centro único. Puntuación CASPe: 8/10.
<b>Sujetos y origen</b>	<b>64</b> pacientes adultos con ICDR de un centro público de referencia de gastroenterología en Dinamarca, derivados desde el 5 de abril de 2016 hasta el 10 de junio de 2018, fueron evaluados para la participación en el proyecto. Se documentó la recurrencia dentro de las 8 semanas después de suspender el tratamiento anti-ICD.
<b>Intervención y comparación</b>	Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un grupo que recibió TMF, aplicado por colonoscopia o sonda nasoyeyunal, después de 4 a 10 días de vancomicina (125 mg 4 veces al día; <b>FMTv; n=24</b> ), 10 días de <b>fidaxomicina</b> (200 mg dos veces al día; <b>n=24</b> ), o 10 días de <b>vancomicina</b> (125 mg 4 veces al día; <b>n=16</b> ).
<b>Resultados</b>	La resolución clínica y resultados negativos de la prueba se observó en 17 pacientes que recibieron FMTv (71%), 8 pacientes que recibieron fidaxomicina (33%) y 3 pacientes que recibieron vancomicina (19%; P=0.009 para FMTv vs fidaxomicina; P=0.001 para FMTv vs vancomicina; P=0.31 para fidaxomicina vs vancomicina).
<b>Conclusiones</b>	La combinación TMFv es superior a la fidaxomicina o la vancomicina en función de los puntos finales de resolución clínica y microbiológica o resolución clínica sola.

### Recommendations and guidelines for the treatment of *Clostridioides difficile* infection in Taiwan (2020)

Kuan-Sheng Wu, Ling-Shan Syue, Aristine Cheng, Ting-Yu Yen et al. Referencia bibliográfica 30.

<b>Tipo de estudio</b>	Revisión Sistemática. Puntuación CASPe: 8/10.
<b>Sujetos y origen</b>	Se incluyeron estudios de alta calidad que incluyeron ensayos controlados aleatorios y estudios de observación sobre el tratamiento de ICD para la calificación y el análisis de la evidencia. El grupo de trabajo GREAT 2018 aplicó el método GRADE para calificar la evidencia y hacer recomendaciones sistemáticamente.
<b>Intervención y comparación</b>	Se proporcionan recomendaciones para el tratamiento del primer episodio de CDI, <b>primera recurrencia, segunda y subsiguientes recurrencias de CDI</b> , CDI grave, CDI fulminante y CDI pediátrico.
<b>Resultados</b>	<b>Un solo</b> TMF por enema <b>no</b> era superior al régimen extendido de vancomicina oral, resolución de ICD en 43.8% y 58.3% en cada grupo, respectivamente (OR, 0.56 ; IC 95%, 0.12–2.53). La tasa de resolución clínica de la diarrea fue mayor con la administración <b>repetida</b> de TMF. TMF múltiple tiene una tasa de curación numéricamente más alta que la de la vancomicina para el tratamiento del IRCD, aunque no alcanza significación (RR, 2,12; IC del 95%, 0,94-4,79). Para TMF <b>adyuvante (TMF después de un período inicial de 4 a 10 días con vancomicina oral)</b> VS fidaxomicina, (22/24, 92% frente a 10/24, 42%, p = 0,0002).
<b>Conclusiones</b>	El tratamiento más adecuado para el <b>primer</b> IRCD sería: vancomicina, fidaxomicina, régimen extendido de vancomicina oral o fidaxomicina. Se recomienda TMF adyuvante para la <b>segunda y posteriores recurrencias</b> de CDI (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada) (1B).

### Comorbid status and the faecal microbial transplantation failure in treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infection – pilot prospective observational cohort study (2020)

M. Kachlíková, P. Sabaka, A. Koščálová, M. Bendžala, Z. Dovalová & I. Stankovič. Referencia bibliográfica 31.

<b>Tipo de estudio</b>	Estudio prospectivo observacional de cohorte. Puntuación STROBE: 19/22.
<b>Sujetos y origen</b>	Pacientes ingresados con ICDR en el Departamento de Infectología y Enfermedades Geográficas del Hospital Universitario de Bratislava desde enero de 2017 hasta agosto de 2019. 60 pacientes se sometieron a FMT individual (34 mujeres, 26 hombres) fueron incluidos en el estudio.
<b>Intervención y comparación</b>	La comorbilidad es uno de los factores de riesgo del fracaso de la terapia antibiótica estándar de CDI recurrente. Como un sustituto del estado comórbido, se emplea el <b>índice de comorbilidad de Charlson (CCI) ≥ 7</b> , para estudiar si la comorbilidad también está asociada con el riesgo de falla de TMF.
<b>Resultados</b>	15 pacientes (25%) experimentaron un solo fracaso de TMF. 24 pacientes (40%) tenían CCI ≥ 7, y el 45.0% de los pacientes con CCI ≥ 7 experimentaron falla de FMT individual. Los pacientes que experimentaron un solo fallo de FMT tuvieron un CCI significativamente más alto y una concentración de albúmina significativamente más baja en comparación con los pacientes que experimentaron un éxito único de FMT. El CCI ≥ 7 se asoció positivamente con el fracaso de la FMT única.
<b>Conclusiones</b>	El <b>estado comórbido</b> sustituido por CCI se <b>asocia positivamente con el fracaso de TMF único</b> en el tratamiento de ICD recurrente. La asociación de <b>hipoalbuminemia</b> con falla de TMF aún no se ha estudiado. La hipoalbuminemia es un factor de riesgo conocido para desarrollar ICD recurrente después del tratamiento con terapia antibiótica estándar. Sería de interés desarrollar métodos alternativos de prevención recurrente de ICD, como TMF <b>múltiple</b> o TMF <b>después de la reducción gradual de vancomicina</b> , como terapia estándar.
<b>Limitaciones</b>	Número relativamente bajo de pacientes condujo a la incapacidad de evaluar de manera concluyente las asociaciones entre el fracaso del TMF y otros posibles factores de riesgo. Seguimiento sólo durante 12 semanas después de TMF, por lo que podría perderse la posible recurrencia después de este punto.

**Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection:  
An updated randomized controlled trial meta-analysis (2019)**

Wenjia Hui, Ting Li, Weidong Liu, Chunyan Zhou, Feng Gao. Referencia bibliográfica 32.

<b>Tipo de estudio</b>	Metaanálisis de ensayo controlado aleatorio. Puntuación CASPe: 10/10.
<b>Sujetos y origen</b>	8 ECA con 537 pacientes (273 en el grupo de TMF reciente y 264 en el grupo de control).
<b>Intervención y comparación</b>	El grupo de <u>intervención</u> fue el grupo TMF reciente, mientras que el grupo <u>control</u> incluyó terapia con antibióticos o placebo o TMF congelado o cápsula. El análisis de subgrupos analizó el efecto de las infusiones fecales simples y múltiples.
<b>Resultados</b>	<p>La tasa de <b>recurrencia</b> en el grupo de <b>TMF reciente</b> fue del 11.0% (30/273), que fue significativamente <b>menor</b> que el grupo control (24.6%, 65/264; P &lt;0.05); el riesgo relativo agrupado (RR) fue de 0,38 (IC del 95%: 0,16-0,87; I<sup>2</sup> = 67%; P = 0,02) en el grupo de TMF reciente, y la heterogeneidad clínica fue significativa y se utilizó el modelo de efectos aleatorios.</p> <p><b>No</b> hubo <b>diferencias</b> significativas para el efecto del tratamiento con <b>antibióticos / heces congeladas</b> trasplantadas por <b>enema</b> (RR = 1,07; IC del 95%: 0,64 a 1,80; I<sup>2</sup> = 0%; P= 0,79) o <b>cápsula / heces congeladas</b> trasplantadas por <b>colonoscopia</b> (RR = 0,42; IC del 95%: 0,05–3,94; I<sup>2</sup> = 43%; P = 0,45) en comparación con TMF reciente.</p> <p>El análisis de subgrupos mostró que la TMF por <b>infusiones múltiples</b> podría <b>mejorar de manera efectiva</b> y significativa (RR = 0.24; IC 95%: 0.10-0.58; I<sup>2</sup> = 0%; P = 0.001) mejorar la <b>tasa de remisión</b> de diarrea clínica.</p>
<b>Conclusiones</b>	<p>El uso de <b>heces frescas</b> para el trasplante bacteriano fue la <b>mejor eficacia</b> para IRCD en comparación con la terapia con antibióticos o placebo. El método de transmisión fecal por enema no era ideal, pero las <b>cápsulas o heces congeladas</b> transportadas por colonoscopia podrían ser un <b>tratamiento alternativo</b> en comparación con la TMF reciente.</p> <p>Para pacientes con IRCD grave, los <b>trasplantes fecales múltiples</b> pueden <b>mejorar</b> efectivamente su <b>tasa de remisión</b> de diarrea. El foco de la investigación futura debería estar en cómo estandarizar la producción de cápsulas o heces congeladas para guiar mejor el manejo clínico de pacientes con IRCD por TMF.</p>
<b>Limitaciones</b>	<p>En primer lugar, los artículos incluidos estaban todos en Europa y América, por lo que las conclusiones de la investigación fueron difíciles de generalizar a Asia y otras regiones; en segundo lugar, los artículos incluidos se limitaron al inglés y este metaanálisis no se ha registrado en línea; y en tercer lugar, la interpretación de los resultados también necesita más apoyo de la literatura.</p> <p>Por último, se excluyeron algunos artículos de resúmenes o reuniones o informes de conferencias, y si se tienen en cuenta todos estos estudios, los resultados pueden ser diferentes de los resultados existentes.</p> <p>Las ventajas de este estudio incluyeron todos los artículos con ECA de alta calidad y altos niveles de evidencia.</p>

**Real-world efficacy of bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection:  
a retrospective study of 46 patients in five university hospitals in Finland (2019)**

Jarmo Oksi, A. Aalto, P. Säilä, T. Partanen, V.-J. Anttila & E. Mattila. Referencia bibliográfica 33.

<b>Tipo de estudio</b>	Estudio retrospectivo. Puntuación STROBE: 20/22.
<b>Sujetos y origen</b>	Incluyó a los primeros <b>46</b> pacientes que recibieron BEZ en varios hospitales universitarios de Finlandia en abril-diciembre de 2017. Los pacientes hospitalizados, así como aquellos que ya fueron dados de alta del hospital, fueron aceptados para su análisis.
<b>Intervención y comparación</b>	Se administró una dosis de <b>BEZ intravenosa</b> de 10 mg/kg en todos menos un paciente con un peso de 149 kg, que recibió una infusión con 1000 mg solamente. BEZ se administró en <b>0–7 días después del inicio del estándar de cuidado (SOC)</b> con la excepción de aquellos pacientes que esperaban TMF.

<b>Resultados</b>	En total, <b>32 (73%)</b> de 44 pacientes <b>no</b> tenían <b>recurrencia</b> de ICD en 3 meses después de la infusión de BEZ. Dos pacientes fallecieron antes de que transcurrieran 3 meses después de la infusión de BEZ y, por lo tanto, no se incluyeron en el grupo de "permanecen libres de IRCD". Uno de los pacientes recibió la infusión dos veces, pero volvió a recaer después de la segunda infusión.
<b>Conclusiones</b>	<p>En los estudios MODIFY I y II, <b>BEZ</b> demostró <b>reducciones significativas</b> en la <b>recurrencia</b> de ICD en comparación con placebo (17% vs 28% en MODIFY I y 16% vs 26% en MODIFY II; <math>P &lt; 0.001</math>) en adultos que recibieron tratamiento con antibióticos para ICD primaria o ICDR.</p> <p>Los pacientes con <b>3 o más factores de riesgo</b> experimentaron la <b>mayor reducción en la recurrencia</b> de ICD <b>con BEZ</b> (- 24.8% [rango - 39.1%, - 9.3%]), lo que sugiere una población potencial de pacientes objetivo para el medicamento.</p> <p>El éxito con BEZ junto con SOC en la prevención de IRCD puede calificarse como alto. Los <b>mejores resultados</b> para prevenir el ICDR se lograron cuando se <b>administró BEZ en una situación estable</b>, como, por ejemplo, inmediatamente antes del alta hospitalaria o cuando todos los tratamientos con antibióticos, incluidos los antibióticos SOC, ya se suspendieron (como fue el caso de aquellos que recibieron BEZ cuando esperando TMF). En esta situación, el microbioma intestinal obtiene tiempo para la recuperación, lo que contribuye a la curación. Este modelo de tratamiento es el mismo que con TMF, en el que el objetivo es evitar los antibióticos después del trasplante.</p>

**Comparing the efficacy and safety of faecal microbiota transplantation with bezlotoxumab in reducing the risk of recurrent *Clostridium difficile* infections: a systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. (2019)**

Abdullah A Alhifany, Abdulaali R Almutairi, Thamer A Almagour, Alaa N Shahbar et al. Referencia bibliográfica 34.

<b>Tipo de estudio</b>	Revisión sistemática y un metaanálisis. Puntuación CASPe: 10/10.
<b>Sujetos y origen</b>	Siete ECA con 3043 pacientes.
<b>Intervención y comparación</b>	Comparación de la eficacia y la seguridad de bezlotoxumab con TMF para reducir el riesgo de ICDR en pacientes hospitalizados.
<b>Resultados</b>	<p><b>No</b> se informaron <b>diferencias</b> entre <b>infusiones únicas o múltiples de TMF</b> y <b>bezlotoxumab</b> en la resolución de ICDR, (OR 1.53, intervalo creíble de 95% (CrI) 0.39 a 5.16) y (OR 2.86, 95% CrI 1.29 a 6.57), respectivamente.</p> <p>Los pacientes tratados con <b>terapia antibiótica estándar (SAT) solo</b> o <b>BEZ + SAT</b> mostraron <b>tasas</b> significativamente <b>más bajas</b> de diarrea que TMF (OR 0, 95% CrI 0 a 0.09) y (OR 0, 95% CrI 0 a 0.19), respectivamente. <b>No</b> hubo <b>diferencias</b> en términos de otros <b>eventos adversos</b>.</p>
<b>Conclusiones</b>	No se sugieren diferencias entre infusiones únicas o múltiples de TMF y bezlotoxumab. Sin embargo, TMF se asoció con una tasa más alta de diarrea no grave en comparación con el SAT utilizado solo o en combinación con bezlotoxumab. Sin embargo, su alto costo puede limitar su utilización.
<b>Limitaciones</b>	La calidad de los ECA incluidos fue variable y más de la mitad de los estudios no informaron cegamiento de los participantes. Además, los ECA que estudiaron TMF diferían en diseño, selección de donantes, preparación de FMT, tiempo de seguimiento, tiempo de retraso entre la recolección de las heces y la infusión y el tiempo de retraso entre la interrupción de los antibióticos y la infusión de FMT; mientras que los mABs se infundieron durante o inmediatamente después de la interrupción de los antibióticos. Ninguno de los ECA incluidos informó el número de recurrencias previas. Además, los resultados de seguridad fueron limitados debido a la terminación temprana de la mayoría de los ECA incluidos y al informe inconsistente de los eventos adversos.