



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias de la Salud

Trabajo Fin de Grado

TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM* *DIFFICILE*

Alumno/a: Buitrago Chica, Jesús Manuel

Tutor: Profesor D. Nabil Benomar El Bakali

Cotutora: Dña. Natacha Caballero Gómez

Departamento de Enfermería, Área de microbiología

Junio, 2022

INDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
Infección por <i>Clostridium difficile</i>	5
El papel de la microbiota intestinal	9
El trasplante de microbiota fecal como opción terapéutica	11
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS.....	16
METODOLOGÍA	17
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIÓN.....	31
AGRADECIMIENTOS.....	32
BIBLIOGRAFÍA.....	33
ANEXOS.....	39

RESUMEN

Introducción: La infección producida por la bacteria *Clostridium Difficile* es considerada como la principal causa de diarrea en pacientes hospitalizados. La incidencia ha aumentado en los últimos años debido a factores de riesgo como el envejecimiento de la población o el uso indiscriminado de antibióticos. La limitada eficacia de los tratamientos antibióticos tradicionales hace necesario la búsqueda de alternativas terapéuticas. La modificación de la microbiota mediante el trasplante de materia fecal se postula como una alternativa a considerar en pacientes con infección por *Clostridium Difficile*.

Objetivo: este estudio trata de visibilizar el trasplante de microbiota fecal como una alternativa novedosa y analizar la efectividad de la técnica para tratar a pacientes con infección por *Clostridium Difficile*.

Metodología: se ha realizado una revisión bibliográfica de diferentes artículos encontrados en las siguientes bases de datos: PUBMED, SCOPUS, CINAHL, CUIDEN PLUS, LILACS y SCIELO. Tras el proceso de selección de los artículos, se han analizado un total de 18 artículos.

Conclusión: en la práctica totalidad de los estudios analizados se observa que el trasplante de microbiota fecal presenta una alta efectividad en pacientes con infección por *Clostridium Difficile*, especialmente en aquellos episodios de recurrencia o refractarios a tratamientos habituales. Por tanto, se considera la técnica como una alternativa terapéutica segura y eficaz a la utilización de antibióticos.

PALABRAS CLAVE

Clostridium difficile, infección, microbiota, trasplante de microbiota fecal

ABSTRACT

Introduction: Infection produced by *Clostridium Difficile* bacteria is considered the main cause of diarrhea in hospitalized patients. The incidence has increased in recent years due to risk factors such as the aging of the population or the indiscriminate use of antibiotics. The limited efficacy of traditional antibiotic treatments makes it necessary to search for therapeutic alternatives. Modification of the microbiota by fecal transplantation is postulated as an alternative to be considered in patients with *Clostridium Difficile* infection.

Objective: this study aims to make fecal microbiota transplantation visible as a novel alternative and to analyze the effectiveness of the technique to treat patients with *Clostridium Difficile* infection.

Methodology: a bibliographic review of different articles found in the following databases was carried out: PUBMED, SCOPUS, CINAHL, CUIDEN PLUS, LILACS and SCIELO. After the article selection process, a total of 18 articles were analyzed.

Conclusion: practically all the studies analyzed show that fecal microbiota transplantation is highly effective in patients with *Clostridium Difficile* infection, especially in those episodes of recurrence or refractory to usual treatments. Therefore, the technique is considered a safe and effective therapeutic alternative to the use of antibiotics.

KEYWORDS

Clostridium difficile, infection, microbiota, fecal microbiota transplantation

INTRODUCCIÓN

Infección por *Clostridium difficile*

Clostridium difficile es una bacteria Gram positiva anaerobia formadora de esporas. Su importancia en el ámbito clínico radica en su facilidad para producir toxinas y colonizar el tracto gastrointestinal [1].

La infección producida por este microorganismo es la principal causa identificable de diarrea asociada al uso de antibióticos. La infección por *Clostridium difficile* suele causar una diarrea leve, pero en algunos casos, puede llegar a complicarse y evolucionar hacia cuadros graves como una colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, shock séptico e incluso la muerte [2,3].

Este microorganismo está presente en el ámbito hospitalario, en el ambiente, en el aparato digestivo del ser humano y animales e incluso en alimentos, por ello, la transmisión puede ser nosocomial o comunitaria [3]. Las esporas que produce este microorganismo perduran en el ambiente durante largos periodos de tiempo y son resistentes al calor, al ácido y a algunos antibióticos. Esta capacidad para formar esporas es la causante de la alta supervivencia de este microorganismo en el ambiente y su facilidad para transmitirse.

La principal vía de transmisión es fecal-oral y las cepas de *Clostridium difficile* productoras de toxinas (no todas ellas producen) basan su capacidad patológica en la producción de dos exotoxinas: la toxina A (tcdA) y la toxina B (tcdB) [4]. Estas toxinas penetran en las células intestinales e inducen una serie de mecanismos que provocan su destrucción y la expresión de los síntomas típicos de la infección [5,6].

Existen una variedad de factores de riesgo predisponentes para que se produzca infección, por este microorganismo, en el sistema digestivo de una persona:

- Uno de los principales factores de riesgo es la edad [5,7]. Debido a las comorbilidades y el sistema inmunitario que presentan las personas mayores y la consiguiente

necesidad de hospitalización y contacto con el medio hospitalario, se estima que la incidencia de infección en mayores de 65 años es hasta 10 veces mayor [5].

- El uso inadecuado de antibióticos es uno de los factores de riesgo modificables de más importancia. Casi todos ellos incrementan la susceptibilidad, pero destacan especialmente las cefalosporinas, fluoroquinolonas, clindamicinas y algunas penicilinas (5). Los antibióticos pueden alterar la flora intestinal y producir un ambiente susceptible para la colonización y el crecimiento de *Clostridium difficile* [8]. Y el riesgo aumenta cuando se usan diferentes antibióticos de manera combinada o cuando el tiempo de tratamiento con ellos es prolongado [7,9].

- El tiempo prolongado de hospitalización. Un tiempo prolongado puede estar ligado a un uso extensivo de antibioticoterapia.

- El uso de medicamentos inhibidores de la acidez gástrica (protectores gástricos) como los inhibidores de la bomba de protones también incrementan el riesgo. Una pérdida de acidez gástrica provocado por el uso de estos medicamentos, podría disminuir las defensas frente a la bacteria e incrementar el riesgo de infección [8].

- Estar bajo una terapia inmunosupresora, el trasplante de órgano o la quimioterapia ponen en riesgo la respuesta del sistema inmunitario [7] por lo que también se consideran factores de riesgo.

- Otros factores como: padecer una enfermedad inflamatoria intestinal, administración de nutrición enteral por sonda nasogástrica, nutrición parenteral o haber experimentado un episodio previo de infección, también incrementan la susceptibilidad a padecer esta infección [9].

Pero no todos los individuos que son infectados y sufren una colonización por parte de *Clostridium difficile* están en riesgo de desarrollar síntomas. La presencia de anticuerpos IgG de la persona hospedadora frente a la toxina A de la bacteria pueden ser el factor determinante para la aparición o no de la sintomatología asociada a *Clostridium difficile*.

Personas con altas concentraciones de IgG frente a la toxina mencionada, serán portadores asintomáticos [9].

Diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*.

La Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID), define la infección como: 1) “cuadro clínico compatible con infección por *Clostridium difficile* (generalmente manifestado por diarrea) y detección microbiológica en heces de toxina A y/o B producida por *Clostridium difficile*, sin que se sospeche otra causa de diarrea” o 2) “presencia de colitis pseudomembranosa” [10]

El diagnóstico puede ser complicado por la incapacidad de los test convencionales para discernir entre una colonización asintomática o una infección activa [5].

Por ello, el diagnóstico se basa en criterios clínicos y en parámetros de laboratorio: la detección de la toxina o de la cepa toxígena en las heces de la persona que presente diarrea o presencia de colitis pseudomembranosa (detectada a través de colonoscopia), y la presencia de diarrea (tres o más deposiciones en un día) o megacolon tóxico [11].

En la actualidad existen muchas pruebas de laboratorio para diagnosticar esta infección. Las pruebas rápidas se llevan a cabo mediante técnicas inmunológicas. Dichas técnicas se basan en la detección en heces de la toxina A y/o B, de la enzima GDH, o de los genes que codifican ambas toxinas. Por tanto, como pruebas rápidas tenemos: [4,9,10,11] Técnica de detección del antígeno o enzima glutamato deshidrogenasa (GDH): la “GDH” es una proteína producida por la mayoría de las cepas de *Clostridium difficile*. Técnica de detección de toxina A o B: detectan principalmente la toxina B ya que es el principal factor que le confiere patogenicidad a la bacteria. Técnica de detección de los genes de las toxinas A y/o B: amplifican los ácidos nucleicos para detectar material genético de las toxinas.

A pesar de la mejora de las diferentes pruebas diagnósticas disponibles, no hay ninguna que mantenga una buena relación entre coste y eficacia para ser utilizada para un diagnóstico rápido de la infección por *Clostridium difficile* [4,10]. Es por ello por lo que

han sido diseñado una serie de algoritmos para el diagnóstico que engloban varias de las técnicas anteriormente descritas. (Ver anexo 1)

Prevención - medidas de control de infección - profilaxis

El microorganismo se puede encontrar en heces de pacientes sintomáticos y asintomáticos, por lo que, no solo se deben seguir medidas de prevención en casos confirmados de infección, sino en todo paciente sospechoso. Las medidas de prevención propias de una infección nosocomial de transmisión por contacto incluyen el uso de guantes y batas desechables por el personal sanitario y familiares, y el uso de material único y personal para el paciente. Lavarse las manos con agua y jabón después de estar en contacto con el paciente también es una medida muy recomendable. Las soluciones basadas en alcohol no eliminan las esporas de esta bacteria [9]. Además, siempre que sea posible, todo paciente debe estar aislado en una habitación individual, que no debe abandonar durante su estancia y la cual debe ser descontaminada tras su alta [12].

También es importante el uso adecuado de los antibióticos como medida de prevención. Puede ser una medida clave para evitar la aparición de la enfermedad.

Tratamientos

La necesidad de tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* o el tratamiento de elección dependerá de la gravedad de la misma, la cual se ha clasificado como: “leve-moderada, grave, grave-complicada y recurrente” [11]. (Ver anexo 2)

La Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) ha actualizado en 2021 su guía clínica de tratamiento para la infección por *Clostridium difficile*, originalmente publicada en 2009 [13]. Esta guía sufrió una primera actualización en 2014 pero ha sido nuevamente actualizada para introducir la nueva evidencia sobre los tratamientos disponibles.

La guía anteriormente mencionada recomienda unas medidas generales como: adecuado reemplazo de fluidos y electrolitos, suspensión del tratamiento antibiótico

que no sea necesario, evitar medicamentos inhibidores de la motilidad y revisar fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Para un episodio inicial o infección leve, la primera recomendación es la suspensión del antibiótico causante de la diarrea y observar al paciente durante 48 horas. Como terapia farmacológica la evidencia actual indica la utilización de fidaxomicina oral o vancomicina cuando esta no pueda usarse o no esté disponible [13,14,15]. Se han encontrado similares tasas de efectividad en ambos fármacos. Para episodios más graves y complicados de infección, el tratamiento sigue siendo con fidaxomicina o vancomicina, pero en casos de infección grave que se complican y que no respondan a tratamiento con antibiótico, se debe valorar la intervención quirúrgica. El Bezlotoxumab es un anticuerpo monoclonal y el primer tratamiento aprobado para la prevención de los episodios de infecciones recurrentes. Puede ser utilizado junto al tratamiento farmacológico habitual en pacientes con alto riesgo de padecer infecciones recurrentes [13,16].

Cuando aparece un caso de infección refractaria que no responde a antibióticos o de múltiples episodios de recurrencia (definida esta como un episodio de infección en el que vuelve a aparecer la infección en las 8 semanas siguientes después de resolverse un episodio previo) [8] el trasplante de microbiota fecal es una opción terapéutica alternativa a considerar [8,13,14,15].

El papel de la microbiota intestinal

En los últimos años, el interés por el estudio de la microbiota ha aumentado de forma considerable. El conocimiento de la vida microscópica que habita en nuestro interior y nuestra relación con la misma, nos da información sobre la gran influencia que tiene en la salud y en la enfermedad y, sobre todo, nos permite descubrir potenciales aplicaciones clínicas que benefician nuestra salud.

Se puede definir la microbiota como: “el conjunto de microorganismos que se encuentran en nuestro interior”. Bacterias, arqueas, bacteriófagos, virus eucariotas y

hongos conviven en las superficies del cuerpo humano y en todas las cavidades corporales conectadas con el exterior [17].

La mayoría de los microorganismos que habitan en el cuerpo humano residen en el intestino. La composición y diversidad de la microbiota intestinal se va modificando a lo largo de las distintas etapas de desarrollo de la vida [18]. Un momento determinante en la colonización intestinal es el momento del nacimiento [19], en el que influyen factores como el modo de nacimiento o tipo de parto (parto vaginal o cesárea), la alimentación inicial, estilos de vida, la exposición temprana a antibióticos. Elementos que van a configurar la composición final de la microbiota y que van a ser cruciales para el desarrollo del sistema inmune. En los primeros años de vida la composición de la microbiota intestinal va aumentando en variedad y diversidad y, en torno a los tres años de edad, se alcanza un punto crítico en el que la composición de la microbiota intestinal se asemeja a la del adulto [19,20]. En la edad adulta, la dieta y los hábitos alimenticios del individuo juegan un papel fundamental modificando la composición y diversidad de la microbiota ya formada en anteriores etapas. Se han identificado diferencias en la composición de la microbiota entre diferentes poblaciones del planeta, probablemente debido a los cambios en la dieta y genética de cada población. Una dieta rica en grasas y pobre en fibra, propia de países occidentales en la actualidad, podría favorecer una “microbiota inflamatoria” o propensa a producir enfermedad en el huésped [21].

De manera general, cuatro divisiones de bacterias componen la microbiota intestinal: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacterias y Proteobacterias [20]. Siendo las dos primeras (Firmicutes y Bacteroidetes) quienes representan más del 90% de la composición total. Hongos y Arqueas también pertenecen a la composición de la microbiota intestinal, aunque su presencia es residual. Todas ellas interactúan con el huésped en una relación de simbiosis que nos beneficia a ambos: el ser humano le proporciona un hábitat rico en nutrientes y los microorganismos presentes en la microbiota nos confieren beneficios para nuestra salud.

Las bacterias de nuestro intestino tienen una función defensiva ya que contribuyen en el desarrollo normal de los sistemas inmunitarios humoral y celular [22]. Además, la

relación simbiótica con los microorganismos presentes en nuestro organismo nos proporciona muy diversos beneficios: son capaces de metabolizar compuestos no digeribles de la dieta, nos suministran nutrientes esenciales como la vitamina K y ácido fólico, nos defienden frente a la colonización de patógenos oportunistas y ayudan en la formación de la arquitectura del intestino [20,22].

Sin embargo, el estado de equilibrio en el que convive la microbiota con su huésped se puede ver perturbado por la aparición de una disbiosis (“una situación de desequilibrio que conlleva cambios cualitativos y cuantitativos en la composición y funciones de la microbiota”) [19]. El uso de antibióticos, el estrés, los factores genéticos o una dieta inadecuada pueden contribuir a la aparición de una situación de disbiosis. El hecho de que se produzca una situación de disbiosis en nuestra microbiota, supone la pérdida o reducción de especies beneficiosas para nuestra salud y un aumento de especies o patógenos oportunistas. Si este estado se prolonga en el tiempo, puede influir en la aparición de enfermedades como obesidad, diabetes tipo 2, asma, alergias o enfermedad inflamatoria intestinal [23]. Algunos microorganismos que componen la microbiota pueden convertirse en potencialmente patógenos cuando la integridad de la mucosa intestinal se ve comprometida (ejemplo: *Enterobacteriaceae*) o cuando una bacteria se convierte en una especie dominante (ejemplo: *Clostridium difficile*).

Como se ha comentado anteriormente, una de las causas de una descompensación o disbiosis puede ser el consumo de antibióticos. Los antibióticos alteran la mucosa intestinal y producen una disminución en la diversidad de microorganismos y una variación en la composición de la microbiota intestinal. Después de la administración de antibióticos, se ha detectado “una disminución de bacterias anaerobias productoras de butirato y un aumento de patógenos oportunistas productores de endotoxinas y filotipos productores de lactato” [22]. Estos cambios pueden provocar un aumento en la susceptibilidad a la colonización de *Clostridium difficile*.

El trasplante de microbiota fecal como opción terapéutica.

Modificar la microbiota intestinal es un tema de investigación muy extendido en la actualidad. Intervenir sobre la dieta apoyándose en el uso de prebióticos y probióticos

son técnicas para mejorar la salud del paciente cuando ésta se ve comprometida por ciertas enfermedades.

Trasplantar la microbiota fecal es una técnica que consiste en introducir una suspensión de materia fecal de una persona donante sana en el tracto gastrointestinal de un paciente que presenta una enfermedad concreta, para así cambiar la composición de su microbiota intestinal y obtener un beneficio terapéutico [19,24].

Esta técnica ha demostrado altas tasas de recuperación en pacientes con infecciones recurrentes y refractarias provocadas por *Clostridium difficile* [19] restaurando una microbiota dañada del paciente afectado por este microorganismo. Analizando la microbiota antes y después del trasplante y comparando la del donante con la del receptor, se ha comprobado que, los cambios producidos por este método terapéutico, se mantienen en el tiempo y tiene un impacto positivo en la composición de la microbiota del paciente trasplantado, mejorando de forma considerable la diversidad bacteriana [25].

A pesar de parecer un método innovador, el concepto de modificar la microbiota intestinal no es algo nuevo. El primer precedente que se conoce es de hace 1000 años en la medicina tradicional china donde se usaban suspensiones fecales de forma oral para la diarrea o intoxicaciones alimentarias [26]. Más tarde, en la antigua China también se usaron soluciones de heces para tratar la fiebre, el dolor o el vómito.

En Europa, en el siglo XVII, Fabricio di Aquapendente hizo uso de este método en el campo de la medicina veterinaria, para el alivio de diferentes síntomas intestinales del ganado. También se cuenta con registros donde se documentaba el uso de las heces en la Segunda Guerra Mundial, donde se destaca la ingesta de heces de dromedario por parte de los soldados para tratar la disentería [24]. Ya en el año 1958, se realiza el primer ensayo en el que se utiliza enemas fecales para el tratamiento de una enterocolitis pseudomembranosa. Pero el primer uso registrado del trasplante de microbiota en un paciente con una infección producida por *Clostridium difficile* fue publicado en el año 1983 [12].

Aunque existen ciertos protocolos, no existe un procedimiento estandarizado para la realización de esta técnica. Tras un procesado de la solución fecal del donante, ésta puede ser administrada mediante cápsulas por vía oral, a través del tracto gastrointestinal inferior con colonoscopias o enemas, o a través del tracto gastrointestinal superior con el uso de una sonda [12,27].

No obstante, la técnica no está exenta de riesgos. La selección del donante de heces debe ser rigurosa para evitar complicaciones y asegurar el procedimiento. Según las recomendaciones dadas por la Sociedad Catalana de Digestología y la Sociedad Catalana de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [28], cada candidato a la donación de heces debe seguir un proceso que incluye una entrevista personal (antecedentes y comportamientos de riesgo), unas pruebas de laboratorio (en sangre y heces), y además, estar sometidos a un cribado con diferentes criterios de exclusión.

El trasplante de microbiota fecal se posiciona como la primera opción de tratamiento para episodios recurrentes de infección por *Clostridium difficile* [28]. La relación entre la alteración en microbiota intestinal con diferentes problemas y enfermedades, convierte esta medida terapéutica en una opción innovadora para el futuro.

JUSTIFICACIÓN

La infección producida por *Clostridium difficile* es una de las infecciones hospitalarias más importantes. Como ya se ha comentado anteriormente, es considerada la principal causa de diarrea en pacientes hospitalizados en los países desarrollados. A principios del actual siglo XXI, se detectó un incremento en el número de casos comunicados de esta infección y en su gravedad, probablemente debido a la aparición y diseminación de una cepa hipervirulenta (B1/NAP1/027) en Estados Unidos y Canadá, responsable de multitud de casos graves en los últimos años en diferentes países [10,11]. En Europa, se estiman 172.000 casos al año con una mortalidad del 9% [29].

En España, también se ha detectado un incremento de casos desde que comenzó el actual siglo. No existe un registro oficial de casos, pero una de las últimas incidencias estimadas y documentadas fue de 17,1 casos por cada 10.000 pacientes hospitalizados [30].

El incremento de casos no sólo se puede atribuir a la aparición de esta virulenta cepa [7]. El actual uso indiscriminado de antibióticos, el envejecimiento de la población y el aumento de las comorbilidades de pacientes hospitalizados, parece estar relacionado con el este aumento de casos de infección.

La morbilidad y mortalidad asociada a esta infección también suponen costes producidos por la atención durante la estancia hospitalaria. Este coste es alto y tiene un gran impacto económico en los servicios sanitarios. En un estudio llevado a cabo en España en 2013 [30] se estimó que la estancia hospitalaria prolongada debida a la diarrea asociada a la infección, es el factor que provoca el más alto coste sanitario (95,6%), en segundo lugar, las intervenciones quirúrgicas derivadas de la infección (2,8%), seguidamente las medidas utilizadas para el control de la infección (batas y guantes desechables...) (1,1%), y, por último, el tratamiento antibiótico (0,5%).

Es por todo ello, por lo que es necesario tomar consciencia de la importancia de este microorganismo, de sus factores de riesgo evitables y de las consecuencias de su

infección. El objetivo de esta revisión bibliográfica es la de dar visibilidad al poder patogénico de la bacteria y, además, describir la efectividad de una terapia novedosa y revolucionaria como es la modificación de la microbiota a través del trasplante de heces para beneficiar nuestra salud.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Analizar la efectividad del trasplante de microbiota fecal para tratar la infección por *Clostridium difficile*.

Objetivos específicos:

- Describir el microorganismo *Clostridium difficile* y los factores de riesgo de infección.
- Dar a conocer el trasplante de microbiota fecal como una terapia novedosa para tratar la infección por *Clostridium difficile*.

METODOLOGÍA

Esta revisión bibliográfica se ha realizado mediante búsquedas de artículos en las diferentes bases de datos de Ciencias de la Salud y su posterior análisis, para evaluar la eficacia del trasplante de microbiota fecal. Para esta investigación, se han utilizado las siguientes bases de datos: PUBMED, SCOPUS, CINAHL, CUIDEN PLUS, LILACS y SCIELO. La búsqueda se ha realizado durante los meses de enero y febrero de 2022.

Para la búsqueda se ha utilizado lenguaje controlado y estandarizados con los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) y DeCS (*Descriptores en Ciencias de la Salud*)

Se han utilizado palabras clave como: *Clostridium difficile*, infección por *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* infection), trasplante de microbiota fecal (fecal microbiota transplantation), trasplante fecal (fecal transplant). Las palabras clave han sido combinadas con los operadores booleanos AND y OR.

La cadena de búsqueda utilizada en todas las bases de datos ha sido: (Fecal microbiota transplantation) OR (fecal transplant) AND (*Clostridium difficile* infection)

Para realizar la búsqueda, se ha hecho del uso de los filtros que contienen algunas de las bases de datos que nos ayudarán a seleccionar los artículos que cumplan los criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión de los artículos seleccionados han sido los siguientes:

- Artículo a texto completo y disponible gratuitamente.
- Antigüedad no superior a cinco años.
- Idioma: español e inglés.
- Tipo de artículo: ensayos clínicos, estudios observacionales y estudio de casos.
- Especie: humana.
- Adultos.

Los criterios de exclusión de los artículos seleccionados han sido los siguientes:

- No cumplir los anteriores criterios de inclusión.

- No adecuarse al objetivo propuesto en esta revisión: artículos que versen sobre la utilización del trasplante fecal en otras enfermedades no relacionadas con enfermedad intestinal.

Tabla 1: Resultados generales de la búsqueda.

Bases de datos	Artículos encontrados	Artículos tras filtros*	Artículos seleccionados
PUBMED	1199	16	8
CINAHL	208	15	2
LILACS	17	11	4
CUIDEN PLUS	2	2	1
WEB OF SCIENCE	1471	27	3
SCIELO	7	7	0

Fuente: Elaboración propia.

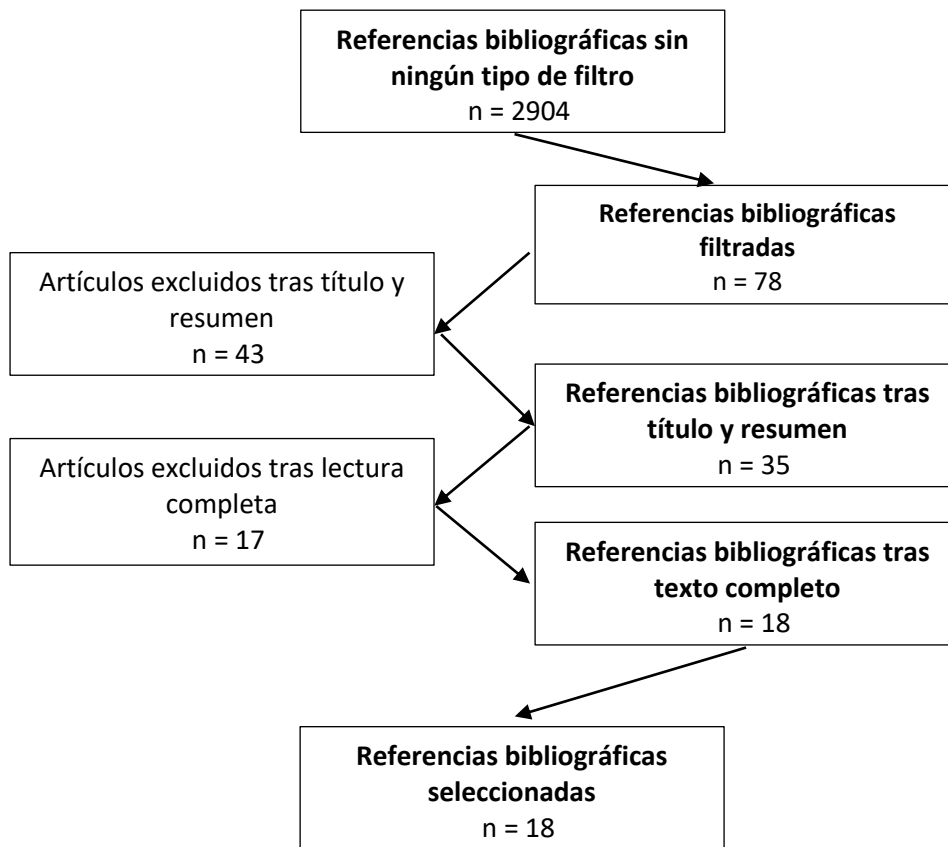
*Artículos encontrados tras la aplicación de los filtros.

- En PUBMED se encontró un total de 16 artículos. 13 de ellos fueron seleccionados tras leer el título y resumen (excluidos=3), y 8 de ellos fue seleccionados tras leer el artículo completo (excluidos=5)
- En CINAHL se encontró un total de 15 artículos. 5 de ellos fueron seleccionados tras leer el título y resumen (excluidos=10), y 2 de ellos fue seleccionados tras leer el artículo completo (excluidos=3)
- En LILACS se encontró un total de 11 artículos, 7 de ellos fueron seleccionados tras leer el título y resumen (excluidos=4), y 4 de ellos fueron seleccionados tras la lectura del texto completo (excluidos=3)
- En CUIDEN PLUS se encontró un total de 2 artículos, 1 de ellos fue seleccionado tras leer el título y resumen (excluido=1)
- En Web of Science se encontró un total de 27 artículos, 9 de ellos fueron seleccionados tras leer el título y resumen (excluidos=18), y 3 de ellos fueron seleccionados tras la lectura del texto completo (excluidos=6)
- En Scielo se encontró un total de 7 artículos, pero todos ellos fueron descartados por no cumplir todos los criterios de inclusión y estar repetidos (excluidos=7)

Se encontró una cantidad total de 78 artículos de las cuales 43 fueron descartados tras la lectura del título y resumen, y 17 de ellos fueron descartados tras su lectura completa y comprobar que, o no se adaptaban al tema propuesto o no aportaban información relevante para esta revisión. En conclusión, se han seleccionado un total de 18 artículos para realizar esta revisión bibliográfica.

DIAGRAMA DE FLUJO

Figura 1: Diagrama de flujo de la búsqueda realizada.



Fuente: Elaboración propia

RESULTADOS

Título/Autor/País/ Año/Referencia	Tipo de estudio	Objetivos	Muestra (n)	Resultados y hallazgos
“Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent <i>Clostridium difficile</i> Infection” Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM, et al. Dinamarca, 2019, [31]	Estudio controlado aleatorizado	Comparar efectos del TMF frente al tratamiento con fidaxomicina y con vancomicina para infección recurrente por <i>Clostridium difficile</i>	64	Se observó remisión clínica y un resultado negativo de <i>Clostridium difficile</i> en un 71% de los pacientes que se le realizó TMF (por colonoscopia o sonda nasoyeyunal junto a vancomicina), en un 33% de los que le trató con fidaxomicina y un 19% de los que recibieron vancomicina únicamente. El TMF parece tener una efectividad superior a la fidaxomicina o vancomicina para tratar las IRCD.
“Faecal Microbiota Transplantation for <i>Clostridium Difficile</i> – a local perspective” Diamond C, McNeilly T. Irlanda del Norte, 2017, [32]	Estudio de casos	Describir el caso de una paciente con infección por <i>Clostridium difficile</i> que necesitó un trasplante de microbiota fecal.	1	Una paciente de 77 años con diversas patologías, dio positivo en <i>Clostridium difficile</i> y se le administró un tratamiento con Metronidazol y Vancomicina resultando no efectivo a los 8 días. Después se decidió comenzar Fidaxomicina y Rifampicina durante 12 días. Como los síntomas (distensión abdominal y diarrea) persistían, se decidió suspender tratamiento antibiótico y realizar TMF por vía nasoyeyunal. Tras unos días, el habito intestinal del paciente volvió a la normalidad, remitieron los síntomas y no mostró ningún episodio de recurrencia de la infección.

“Fecal Microbiota Transplantation for Primary Clostridium difficile Infection” Juul FE, Garborg K, Bretthauer M, Skudal H, Øines MN, Wiig H, et al. Noruega, 2018, [33]	Estudio controlado aleatorizado	Evaluar la eficacia del TMF como tratamiento para la infección primaria por <i>Clostridium difficile</i> comparada con el uso de Metronidazol.	20	En general y tras 70 días, se observó una buena respuesta clínica al tratamiento en el 78% de los pacientes que recibieron TMF y un 45% de los pacientes que recibieron Metronidazol como tratamiento. No se produjeron efectos adversos graves en ningún grupo. Se sugiere que el TMF puede ser una alternativa al terapia antibiótica para la infección primaria por <i>Clostridium difficile</i>
“Early Fecal Microbiota Transplantation Improves Survival in Severe Clostridium difficile Infections” Hocquart M, Lagier JC, Cassir N, Saidani N, Eldin C, Kerbaj J, et al. Francia, 2018, [34]	Estudio de cohortes retrospectivo	Investigar si el TMF temprano puede mejorar la supervivencia en pacientes hospitalizados con ICD, especialmente con infección severa.	111	La mortalidad fue del 12.1% en el grupo que recibió el trasplante y del 42.2% en el grupo que recibió tratamiento antibiótico. FMT consiguió mejorar la supervivencia en los casos graves o severos pero no en los casos no severos. El TMF fue por sonda nasogástrica y resultó bien tolerado y sin graves efectos adversos. FMT reduce considerablemente la mortalidad y debe ser propuesto como tratamiento principal en ICD severas.
“Fecal microbiota transplantation for recurrent C. difficile infection in patients with inflammatory bowel disease: experience of a large-volume European FMT center” Ianiro G, Bibbò S, Porcari S, Settanni CR, Giambò F, Curta AR, et al.	Estudio de cohortes prospectivo	Informar los resultados obtenidos tras administrar TMF para infección recurrente por <i>Clostridium difficile</i> en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal	18	El TMF fue realizado por colonoscopia. Ocho semanas tras el tratamiento se observó resultado negativo de toxina de <i>Clostridium difficile</i> en el 94% de los pacientes (17) y la mayoría estaban en remisión clínica tras el TMF. El tratamiento fue bien tolerado y en general no se encontró ningún efecto adverso grave.

Italia, 2021 [35]				
“Experiencia del trasplante de microbiota fecal a través de colonoscopia en el tratamiento de la infección por Clostridium difficile recurrente” Quera R, Ibáñez P, Simian D, Rivera D, Acuña G, Espinoza R. Chile, 2018, [36]	Estudio observacional	Describir la eficacia y seguridad del TMF para el tratamiento de ICD recurrente.	8	La efectividad tras el TMF fue del 100%, todos los pacientes presentaron deposiciones formadas tras una semana y ningún episodio de diarrea durante seis meses después del trasplante. Dos de los pacientes padecieron un episodio de recurrencia (uno tras 18 meses y otro tras 12 meses). El primero de ellos lo sufrió tras un tratamiento antibiótico y se mostró mejoría tras tratarlo con Vancomicina y Metronidazol). El segundo de ellos recibió un segundo TMF y mostró una respuesta clínica favorable. Distensión abdominal y meteorismo fueron los efectos leves observados por algunos de los pacientes tras el trasplante. Concluye que el TMF por colonoscopia es una alternativa segura y efectiva para tratar la ICD refractaria o recurrente.
“TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EN LA INFECCION POR CLOSTRIDIODES DIFFICILE” Waldbaum Carlos, López Fabiana, Antelo Pablo, Sorda Juan Argentina, 2020, [37]	Estudio de cohortes prospectivo	Evaluar la seguridad y la tasa de efectividad del TMF en pacientes hospitalizados con ICD grave o fulminante refractarias.	21	Un 95.2% de los pacientes (20 de los 21) presentaron buena respuesta clínica y no se observaron recurrencias durante el periodo de seguimiento. Se observaron efectos secundarios en el 33% de los pacientes. Todos leves y autolimitados. A 20 pacientes se le administró el trasplante por vía alta (a través de sonda) y a uno por enema.

				El TMF es una alternativa terapéutica segura y eficaz, y de primera elección en casos de recurrencia y refractarios de la infección.
“Effect of Oral Capsule– vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent Clostridium difficile Infection. A Randomized Clinical Trial” Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG, et al. Canada, 2017, [38]	Estudio controlado aleatorizado	Comparar la eficacia entre el TMF con capsulas frente al TMF a través de colonoscopia, en el tratamiento de la infección recurrente por <i>Clostridium difficile</i>	116	Un 96,2% de los pacientes no presentó episodios recurrentes 12 semanas tras el TMF en ambos grupos. Se detectó un 5.4% de efectos adversos en el grupo de cápsulas y un 12.5% en el grupo de colonoscopia. La administración por cápsulas fue tan efectiva como la realizada con colonoscopia para prevenir infecciones recurrentes de <i>Clostridium difficile</i>
“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” Jiang ZD, Jenq RR, Ajami NJ, Petrosino JF, Alexander AA, Ke S, et al. EEUU, 2018, [39]	Estudio controlado aleatorizado	Comparar la eficacia y seguridad del preparado en cápsulas oral de microbiota liofilizadas con el preparado congelado administrado a través de enema, para tratar infección recurrente por <i>Clostridium difficile</i>	65	Los efectos adversos observados fueron igualmente frecuentes en ambos grupos pero no parecían estar relacionados con el modo de administrar el tratamiento. Los episodios de recurrencia fueron prevenidos en el 84% de los pacientes que recibieron cápsulas orales y un 88% de los que recibieron el tratamiento por enema. Mostrando una eficacia similar, aunque la dosis podría necesitar ser más alta en esta última.
“SER-109, an Investigational Microbiome Drug to Reduce Recurrence After Clostridioides difficile Infection: Lessons Learned From a Phase 2 Trial”	Estudio controlado	Comparar la eficacia y seguridad del preparado farmacéutico experimental de microbiota de donantes sanos, frente al uso de placebo para reducir las	89	Se observó una reducción en los episodios de recurrencia con el preparado de microbiota (SER-109) en sujetos de 65 años o más, respecto al grupo placebo. El preparado fue generalmente bien tolerado. El 16.9% de los sujetos experimentaron un efecto

McGovern BH, Ford CB, Henn MR, Pardi DS, Khanna S, Hohmann EL, et al. EEUU, 2021, [40]		infecciones recurrentes por <i>Clostridium difficile</i> .		adverso posiblemente relacionado con el fármaco. Los episodios adversos fueron de leves a moderados.
“RBX7455, a Non-frozen, Orally Administered Investigational Live Biotherapeutic, Is Safe, Effective, and Shifts Patients’ Microbiomes in a Phase 1 Study for Recurrent Clostridioides difficile Infections” Khanna S, Pardi DS, Jones C, Shannon WD, Gonzalez C, Blount K. EEUU, 2021, [41]	Estudio controlado	Comprobar la eficacia y seguridad del preparado bioterapéutico RBX7455 para prevenir las infecciones recurrentes por <i>Clostridium difficile</i>	30	90% pacientes del grupo 1, 80% pacientes del grupo 2 y 100% pacientes del grupo 3 no mostraron episodios de recurrencia durante 6 meses. No se encontró diferencia significativa en efectividad entre los tres grupos analizados* 75 episodios adversos fueron encontrados en 27 participantes pero no eventos graves relacionadas con la administración del tratamiento *Los grupos fueron distribuidos en: G1: 4 cápsulas dos veces/día, durante 4 días. G2: 4 cápsulas dos veces/día, durante 2 días. G3: 2 cápsulas dos veces/día, durante 2 días.
“Intestinal Microbiome Changes in Fecal Microbiota Transplant (FMT) vs. FMT Enriched with Lactobacillus in the Treatment of Recurrent Clostridioides difficile Infection” Garza-González E, Mendoza-Olazarán S, Morfin-Otero R, Ramírez-Fontes A, Rodríguez-Zulueta P, Flores-Treviño S, et al. México, 2019, [42]	Estudio controlado aleatorizado	Explorar las diferencias en eficacia y composición de la microbiota entre el trasplante de microbiota fecal (TMF) vs TMF enriquecida con <i>Lactobacillus</i> para el tratamiento de las infecciones recurrentes por <i>Clostridium difficile</i>	21	En general hubo una reducción en el número de deposiciones en ambos grupos. El resultado entre los dos tratamientos fue clínica y genómicamente similar, además se observó una restauración de la diversidad bacteriana y una resolución de la disbiosis del día 7 al 28. Pacientes con un primer episodio de recurrencia tienen una buena experiencia al TMF sin episodios efectos adversos y debe considerarse como tratamiento temprano para infecciones recurrentes por <i>Clostridium difficile</i>

“Faecal microbiota transplantation as a home therapy to frail older people” Jørgensen S, Mark Dahl, Rubak TMM, Damsgaard EM, Dahlerup JF, Hvas CL. Dinamarca, 2020, [43]	Estudio de casos	Describir el caso de 4 pacientes ancianos con ICD recurrente o refractaria tratados con TMF a través de: sonda nasoyeyunal o cápsulas orales	4	En uno de ellos se observó mejoría y un test negativo en la bacteria tras el primer trasplante. En tres de ellos se observó recurrencia tras administrar profilaxis antibiótica tras el primer TMF. Dos de ellos recibieron un segundo tratamiento por cápsulas y mostraron una resolución completa. Un paciente se negó a recibir un segundo tratamiento y se le prescribió Vancomicina como tratamiento a largo plazo. No se observaron efectos adversos relacionados con TMF.
“Trasplante de materia fecal en pacientes octogenarios con infección recurrente por <i>Clostridioides difficile</i>” Quera R, Sedano R, Espinoza R, Rivera D. Chile, 2019, [44]	Estudio de casos	Describir dos casos de TMF en pacientes octogenarios con infecciones recurrentes por <i>Clostridium difficile</i> con resultados satisfactorios a largo plazo.	2	A una mujer de 82 años, tras fracaso del tratamiento antibiótico y en el contexto de una segunda recurrencia de la infección, se decidió realizar TMF (por colonoscopia), resultando efectivo, mostrando una evolución favorable y manteniéndose sin síntomas 24 meses después. Una segunda paciente mujer de 81 años, inició cuadro de deposiciones líquidas abundantes tras una cirugía y dio positivo en la bacteria. Tras iniciarse una terapia con metronidazol y posteriormente vancomicina y no resultar efectiva, se decidió realizar un TMF (por colonoscopia) mostrando una evolución favorable y manteniéndose asintomática 10 meses después.

“COLITIS REFRACTARIA POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE TRATADA CON TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL” Martínez Jorge V, Raush Astrid, Efrón Ernesto D, Zubiaurre Ignacio, Pinoni María Victoria, Giorgio Patricia L et al. Argentina, 2019, [45]	Estudio de casos	Describir el caso de una paciente con diarrea refractaria por <i>Clostridium difficile</i> que se trató con un TMF.	1	Paciente mujer de 96 años ingresa por sepsis y diarrea profusa. Dio positivo en test de <i>Clostridium difficile</i>. Inició terapia con Vancomicina e Imipenem. Se detectó colitis pseudomembranosa y se agregó Metronidazol y Tigeciclina al tratamiento. Ante el cuadro grave y refractario se decidió realizar TMF. Tras unos días, la paciente evoluciona favorablemente con mejoría clínica en la diarrea.
“Experiencia del trasplante de microbiota fecal en el Hospital Gregorio Marañón. Presentación de dos casos” López-Cozar JA, Rajo R, Valls ML, Caballero MP España, 2018, [46]	Estudio de casos	Describir los casos de dos pacientes tratados con TMF mediante colonoscopia para tratar la ICD recurrente.	2	Primer caso: mujer de 60 años de edad que tras segunda recurrencia de diarrea por <i>Clostridium difficile</i> se decide realizar TMF. Se administraron 350 cc de microbiota en colon ascendente y transversal. Tras 48 h. presenta dolor abdominal y fiebre por <i>Escherichia Coli</i> que es tratada con éxito con antibióticos. Ocho días tras el trasplante presenta test negativo de la bacteria y deposiciones normales. Segundo caso: mujer de 72 años con infecciones recurrentes a la que se le realiza TMF administrando 200 cc de microbiota en ciego. Presentó dolor abdominal que cesa tras analgesia y a las 24h. es dada de alta sin síntomas digestivos. TMF es un procedimiento sencillo, de bajo coste y seguro.

“Durability and Long-term Clinical Outcomes of Fecal Microbiota Transplant Treatment in Patients with Recurrent <i>Clostridium difficile</i> Infection” Mamo Y, Woodworth MH, Wang T, Dhere T, Kraft CS. EEUU, 2018, [47]	Estudio observacional	Medir la efectividad a largo plazo y la satisfacción de pacientes que recibieron un TMF, mediante una encuesta telefónica.	137	Un 82% de los pacientes no tuvieron episodios de recurrencia, 22 meses después del tratamiento. Un 95% de los pacientes se someterían a otro trasplante si fuera necesario y un 70% de estos preferirían el TMF a los antibióticos si padecieran de nuevo un episodio de recurrencia. El estudio sugiere que el TMF podría tener también una efectividad a largo plazo para las ICD recurrentes.
“Asymptomatic <i>Clostridium difficile</i> carriage rate post-fecal microbiota transplant is low: a prospective clinical and stool assessment” Allegretti JR, Allegretti AS, Phelps E, Xu H, Kassam Z, Fischer M. EEUU, 2018, [48]	Estudio de cohortes prospectivo	Evaluar las tasas de portadores asintomáticos tras un TMF.	167	La mayoría de los pacientes asintomáticos a los que se le realizó un test a la primera y cuarta semana tras el trasplante, mostró un resultado negativo en <i>Clostridium difficile</i>, mostrando una tasa de 3% o menos de portadores positivos de la bacteria. El estudio sugiere que el numero de portadores asintomáticos y, por tanto, vectores de la infección tras un TMF, es bajo. El TMF podría tener el potencial para disminuir la carga y prevenir la propagación de <i>Clostridium difficile</i> en hospitales y centros de cuidados prolongados.

Fuente: elaboración propia.

Abreviaturas: **TMF**: trasplante de microbiota fecal; **ICD**: infección por *Clostridium difficile*; **IRCD**: infección recurrente por *Clostridium difficile*

DISCUSIÓN

Tras analizar los diferentes artículos seleccionados en esta revisión, los datos obtenidos muestran unos resultados similares. En general, el trasplante de microbiota fecal para tratar a pacientes con infección producida por *Clostridium difficile* presenta buenos resultados clínicos. Algunos de los estudios como los realizados por Hvas CL et al. [31], Diamond C et al. [32], Juul FE et al. [33] y Hocquart M et al. [34] compararon la efectividad del trasplante de microbiota fecal con la efectividad del método tradicional de tratamiento con antibióticos para combatir la infección. En todos ellos, se observaron mejores resultados clínicos en los pacientes a los que se sometió a la técnica del trasplante y concluyen que el trasplante es una alternativa a considerar para tratar las infecciones recurrentes y severas causadas por *Clostridium Difficile* e incluso muestra efectividad cuando los síntomas propios de la infección aparecen por primera vez (infección primaria). Además, en el estudio de Hocquart M et al. [34], se observó como realizar el trasplante de microbiota fecal de manera temprana es también efectivo para reducir la mortalidad en casos de infección grave o severa.

La terapia también puede ayudar en el tratamiento de enfermedades intestinales que se asocian a mayor severidad, prevalencia y recurrencia de la infección causada por *Clostridium Difficile*, como es la enfermedad inflamatoria intestinal. El estudio llevado a cabo por Ianiro G et al. [35] revela que, tras administrar el trasplante en pacientes que presentaban esta enfermedad e infecciones recurrentes provocadas por la bacteria, se observó que el 94% de los pacientes presentaban un resultado negativo en el test de toxina de *Clostridium difficile* ocho semanas después y que la mayoría de ellos se encontraban en remisión clínica tras el trasplante. Además, la técnica fue bien tolerada y no se observaron efectos graves importantes.

Respecto a la seguridad de la técnica, algunos de los estudios recalcan como objetivos de sus investigaciones, medir la seguridad de la técnica además de su efectividad. Los trabajos de Quera R et al. [36] y Waldbaum Carlos et al. [37] concluyen que es una técnica eficaz y segura para el tratamiento de infecciones recurrentes o refractarias a

otros tratamientos. La técnica presenta pocos efectos adversos que, por lo general, son: leves-moderados, limitados en el tiempo y no relacionados con el trasplante realizado en sí. Dolor y distensión abdominal, meteorismo o diarrea auto limitada en el tiempo, fueron algunos de los efectos leves observados por varios de los pacientes tras el trasplante. Algunos efectos secundarios graves fueron observados, sin embargo los estudios concluyen que no es posible demostrar que estuvieran relacionados con la técnica.

La técnica no tiene un protocolo estandarizado de administración para su realización. El trasplante puede ser llevado a cabo por diferentes métodos: a través de vías altas (sondas, cápsulas orales) y por vías bajas (enema, colonoscopia). Los estudios de Kao D et al. [38] y Jiang ZD et al. [39] comparan la efectividad del trasplante administrado por cápsulas orales respecto al trasplante administrado por enema o colonoscopia para tratar las infecciones recurrentes provocadas por la bacteria. En el primero de ellos, se observó que un 96,2% de los pacientes no presentó episodios recurrentes 12 semanas tras el trasplante en ambos métodos utilizados, y que los efectos secundarios observados no parecían estar relacionados con el método de aplicación de la técnica. En el segundo estudio, los episodios de recurrencia fueron prevenidos en el 84% de los pacientes que recibieron el trasplante a través de cápsulas orales y en un 88% de los que recibieron el tratamiento a través de enema. Los dos estudios anteriormente citados concluyen que, la administración por cápsulas presenta una efectividad similar a la administrada a través de colonoscopia o enema para prevenir infecciones recurrentes de *Clostridium difficile*.

Respecto a la realización del trasplante de microbiota fecal a través de cápsulas orales, dos preparados farmacéuticos experimentales (SER-109 y RBX7455) fueron analizados en los estudios de McGovern BH et al. [40] y de Khanna S et al. [41] respectivamente, para comprobar su eficacia y seguridad. En los dos preparados se observó una reducción en el número de episodios de recurrencia de la infección y fueron, por lo general, bien tolerados.

El estudio de Garza-González E et al [42] tiene como objetivo explorar las diferencias en eficacia y composición de la microbiota entre el trasplante de microbiota fecal y el trasplante de microbiota enriquecido con *Lactobacillus* para el tratamiento de las infecciones recurrentes por *Clostridium difficile*. Concluye que, en general, el resultado entre los dos tratamientos fue clínica y genómicamente similar, observándose una reducción en el número de deposiciones en ambos grupos.

Respecto a la edad de los pacientes a los que se somete a esta técnica de trasplante, la mayoría de los estudios analizados en esta revisión fueron llevados a cabo en personas de edad avanzada, como bien se pone de manifiesto en los estudios de Jørgensen S et al [43], Quera R [44], Martínez Jorge V et al [45] y López-Cozar JA et al [46], donde en todos ellos se observa unos resultados clínicos beneficiosos en pacientes con infecciones recurrentes o refractarias por *Clostridium Difficile*, a los que se le realiza el trasplante. Este grupo de edad es importante dada su fragilidad y a pertenecer a uno de los grupos de riesgo que desarrollan la enfermedad.

El estudio de Mamo Y et al [47] nos proporciona una visión de la efectividad a largo plazo de la técnica del trasplante de microbiota fecal. 22 meses después de ser sometidos al trasplante, el 82% de los pacientes no tuvieron episodios de recurrencia de la infección. Además, el estudio midió el nivel de satisfacción de los pacientes con la técnica. Un 95% de los pacientes estaban de acuerdo en someterse de nuevo a un trasplante si en el futuro fuera necesario.

Para concluir, la investigación llevada a cabo por Allegretti JR et al. [48] trata de evaluar las tasas de pacientes portadores asintomáticos de *Clostridium difficile* tras ser sometidos a un trasplante de microbiota fecal. El estudio muestra unos resultados de apenas un 3% de portadores que no presentan síntomas tras recibir el trasplante y sugiere la utilidad de esta técnica para frenar la propagación comunitaria de la infección en instituciones sanitarias.

CONCLUSIÓN

Tras realizar la revisión de los artículos seleccionados en esta búsqueda bibliográfica se llega a las siguientes conclusiones:

- La infección por *Clostridium difficile* se considera la principal causa de diarrea en pacientes hospitalizados. Su facilidad de transmisión, el envejecimiento de la población y la disminución de la eficacia de los tratamientos habituales, implica el conocimiento de nuevas formas de abordar esta infección y sus consecuencias.
- El uso indiscriminado actual de antibióticos en la sociedad conlleva un aumento de las resistencias bacterianas. Además, la limitada eficacia de los antibióticos para el tratamiento de la infección producida por *Clostridium difficile* supone la búsqueda de estrategias o terapias alternativas para su tratamiento.
- La terapia de trasplante de microbiota fecal muestra una elevada eficacia terapéutica en los casos de infección por *Clostridium difficile*, especialmente en los episodios de recurrencia o refractarios de la infección. En estudios donde se compara la eficacia de la técnica con los tratamientos antibióticos habituales, se observa una mayor eficacia que los tratamientos convencionales. Por tanto, modificar la microbiota se postula como una opción terapéutica de elección en este tipo de pacientes.
- En los estudios analizados se ha podido observar que se trata de una técnica segura. Los efectos provocados son leves generalmente, y limitados en el tiempo. En algunos de los estudios analizados se observaron efectos secundarios graves tras la realización del procedimiento, pero no se pudo determinar si estaban o no relacionados con la técnica.
- Es necesaria la elaboración de un protocolo específico para la realización de la técnica de trasplante de microbiota fecal. La estandarización de la técnica ayudará a la realización de la misma de una manera más rápida y óptima.
- Se hace imprescindible la realización de una mayor cantidad de estudios para elaborar un protocolo estandarizado, garantizar la seguridad de la técnica, descubrir posibles aplicaciones futuras para otras enfermedades que se pueden beneficiar de la

modificación de la microbiota intestinal y, en definitiva, para divulgar este procedimiento revolucionario.

AGRADECIMIENTOS

Para concluir, me gustaría agradecer al tutor de este trabajo de fin de grado , el profesor D. Nabil Benomar El Bakali, por el apoyo y la ayuda recibida durante la realización del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Jawetz, Melnick, Adelberg. Microbiología médica. 27th ed.: McGraw Hill; 2016.
- [2] Ryan KJ, Ray CG, Rivera Muños B. Sherris. Microbiología médica (6a. ed.). Distrito Federal: McGraw-Hill Interamericana; 2017.
- [3] Martínez-Rodríguez AA, Estrada-Hernández LO, Tomás-Sandoval P, Salazar-Salinas J. Diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. Medicina interna de México 2018;34(1):9-18.
- [4] Alcalá Hernández L, Marín Arriaza M, Mena Ribas A, Niubó Bosh J. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. 53. Alcalá Hernández L (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2015
- [5] Mullish BH, Williams HR. *Clostridium difficile* infection and antibiotic-associated diarrhoea. Clin Med 2018;18(3):237-241.
- [6] Alcalá Hernández L, Reigadas Ramírez E, Bouza Santiago E. *Clostridium difficile* infection. Medicina Clínica (English Edition) 2017;148(10):456-463.
- [7] Asensio A, Monge D. Epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* en España. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2012;30(6):333-337.
- [8] Song JH, Kim YS. Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. Gut Liver 2019 Jan 15;13(1):16-24.
- [9] Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2013;31(4):254-263.
- [10] Gateau C, Couturier J, Coia J, Barbut F. How to: diagnose infection caused by *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2018 May;24(5):463-468.

- [11] Alcalá-Hernández L, Mena-Ribas A, Niubó-Bosh J, Marín-Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2016;34(9):595-602.
- [12] Czepiel J, Drózd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019 Jul;38(7):1211-1221.
- [13] van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect* 2021 Dec;27 Suppl 2: S1-S21.
- [14] Salavert Lletí M. Choice of treatment in *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: Clinical practice guidelines or risk classifications. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017 Dec;35(10):613-616.
- [15] Peng Z, Ling L, Stratton CW, Li C, Polage CR, Wu B, et al. Advances in the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infections. *Emerg Microbes Infect* 2018 Feb 7;7(1):15-4.
- [16] Bouza E, Aguado JM, Alcalá L, Almirante B, Alonso-Fernández P, Borges M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection: An official clinical practice guideline of the Spanish Society of Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation (SEDAR). *Rev Esp Quimioter* 2020 Apr;33(2):151-175.
- [17] Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology* 2021;19(1):55-71.
- [18] Merino RJA, Taracena PS, Díaz GEJ, et al. Microbiota intestinal: "el órgano olvidado". *Acta Med.* 2021;19(1):92-100.

- [19] Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología* 2021;44(7):519-535.
- [20] Castañeda GCD. Microbiota intestinal, probióticos y prebióticos. *Enferm Inv (Ambato)*. 2017; 2(4):156-160.
- [21] Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferri F, Masucci L, Gasbarrini A, et al. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016 Nov;20(22):4742-4749.
- [22] Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering* 2017;3(1):71-82.
- [23] JRC F7 - Knowledge for Health and Consumer Safety, The Human Gut Microbiota: Overview and analysis of the current scientific knowledge and possible impact on healthcare and well-being, EUR 29240 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2018, ISBN 978-92-79-86471-1, doi:10.2760/17381, JRC112042.
- [24] García-García-de-Paredes A, Rodríguez-de-Santiago E, Aguilera-Castro L, Ferrer-Aracil C, López-Sanromán A. Trasplante de microbiota fecal. *Gastroenterología y Hepatología* 2015;38(3):123-134.
- [25] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368(5):407-415.
- [26] Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012 Nov;107(11):1755; author reply p.1755-6.
- [27] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017;66(4):569.

[28] Aràjol C, Aira Gómez A, González-Suárez B, Casals-Pascual C, Martí Martí S, Domínguez Luzón MÁ, et al. Selección del donante para la transferencia de microbiota fecal. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia y de la Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica. Gastroenterología y Hepatología 2021;44(2):175-180.

[29] Andrés Lasheras S, Martín Burriel I, Aspiroz C, Mainar Jaime RC, Robres P, Sevilla E, et al. Incidence and characterization of *Clostridium difficile* in a secondary care hospital in Spain. Rev Esp Enferm Dig 2019 May;111(5):338-344.

[30] Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Coste de la diarrea asociada a *Clostridium difficile* en España. Revista Española de Salud Pública 2013;87(1):25-33.

[31] Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. Gastroenterology 2019 Apr;156(5):1324-1332.e3.

[32] Diamond C, McNeilly T. Faecal Microbiota Transplantation for *Clostridium Difficile* - a local perspective. Ulster Med J 2017 May;86(2):108-110.

[33] Juul FE, Garborg K, Bretthauer M, Skudal H, Øines MN, Wiig H, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Primary *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2018 Jun 28;378(26):2535-2536.

[34] Hocquart M, Lagier JC, Cassir N, Saidani N, Eldin C, Kerbaj J, et al. Early Fecal Microbiota Transplantation Improves Survival in Severe *Clostridium difficile* Infections. Clin Infect Dis 2018 Feb 10;66(5):645-650.

[35] Ianiro G, Bibbò S, Porcari S, Settanni CR, Giambò F, Curta AR, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *C. difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease: experience of a large-volume European FMT center. *Gut Microbes* 2021;13(1):1994834.

[36] Quera R, Ibáñez P, Simian D, Rivera D, Acuña G, Espinoza R. Experiencia del trasplante de microbiota fecal a través de colonoscopia en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* recurrente. *Revista médica de Chile* 2018;146(8):823-830.

[37] Waldbaum Carlos, López Fabiana, Antelo Pablo, Sorda Juan. Trasplante de microbiota fecal en la infección por *Clostridioides difficile*. *Medicina (B.Aires)* 2020; 80(6):633-639.

[38] Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG, et al. Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 Nov 28;318(20):1985-1993.

[39] Jiang ZD, Jenq RR, Ajami NJ, Petrosino JF, Alexander AA, Ke S, et al. Safety and preliminary efficacy of orally administered lyophilized fecal microbiota product compared with frozen product given by enema for recurrent *Clostridium difficile* infection: A randomized clinical trial. *PLoS One* 2018 Nov 2;13(11):e0205064.

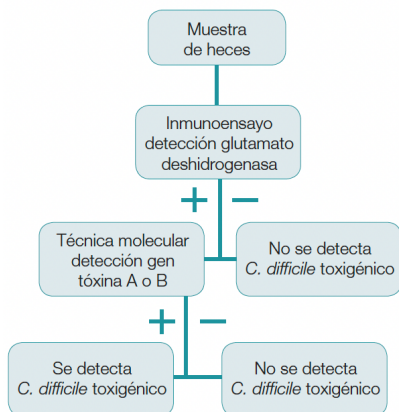
[40] McGovern BH, Ford CB, Henn MR, Pardi DS, Khanna S, Hohmann EL, et al. SER-109, an Investigational Microbiome Drug to Reduce Recurrence After *Clostridioides difficile* Infection: Lessons Learned From a Phase 2 Trial. *Clin Infect Dis* 2021 Jun 15;72(12):2132-2140.

[41] Khanna S, Pardi DS, Jones C, Shannon WD, Gonzalez C, Blount K. RBX7455, a Non-frozen, Orally Administered Investigational Live Biotherapeutic, Is Safe, Effective, and Shifts Patients' Microbiomes in a Phase 1 Study for Recurrent *Clostridioides difficile* Infections. *Clin Infect Dis* 2021;73(7):e1613-e1620.

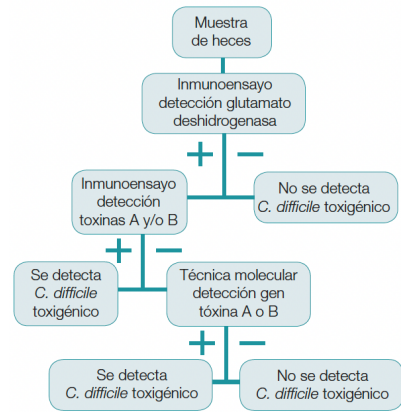
- [42] Garza-González E, Mendoza-Olazarán S, Morfin-Otero R, Ramírez-Fontes A, Rodríguez-Zulueta P, Flores-Treviño S, et al. Intestinal Microbiome Changes in Fecal Microbiota Transplant (FMT) vs. FMT Enriched with *Lactobacillus* in the Treatment of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2019;2019:4549298.
- [43] Jørgensen S, Mark Dahl, Rubak TMM, Damsgaard EM, Dahlerup JF, Hvas CL. Faecal microbiota transplantation as a home therapy to frail older people. *Age Ageing* 2020;49(6):1093-1096.
- [44] Quera R, Sedano R, Espinoza R, Rivera D. Trasplante de materia fecal en pacientes octogenarios con infección recurrente por *Clostridioides difficile*. *Revista chilena de infectología* 2019;36(4):536-540.
- [45] Martínez Jorge V, Raush Astrid, Efrón Ernesto D, Zubiaurre Ignacio, Pinoni María Victoria, Giorgio Patricia L et al. Colitis refractaria por *Clostridium difficile* tratada con trasplante de microbiota fecal. *Medicina (B. Aires)* 2019;79(4):291-294.
- [46] López-Cozar JA, Rajo R, Valls ML, Caballero MP. Experiencia del trasplante de microbiota fecal en el Hospital Gregorio Marañón. Presentación de dos casos. *Enferm Endosc Dig.* 2018;5(2):8-11
- [47] Mamo Y, Woodworth MH, Wang T, Dhere T, Kraft CS. Durability and Long-term Clinical Outcomes of Fecal Microbiota Transplant Treatment in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2018 May 17;66(11):1705-1711.
- [48] Allegretti JR, Allegretti AS, Phelps E, Xu H, Kassam Z, Fischer M. Asymptomatic *Clostridium difficile* carriage rate post-fecal microbiota transplant is low: a prospective clinical and stool assessment. *Clin Microbiol Infect* 2018 Jul;24(7):780.e1-780.e3.

ANEXOS

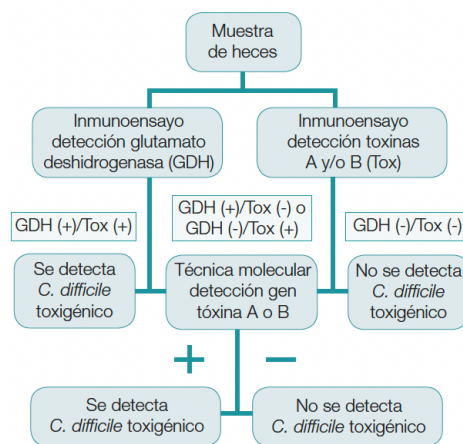
Anexo 1: algoritmos de decisión de diagnóstico.



Algoritmo de decisión en dos pasos.



Algoritmo de decisión en tres pasos.



Algoritmo de decisión en múltiples pasos.

Fuente: Alcalá Hernández L, et al. [4]

Anexo 2: Clasificación de la infección

Clasificación de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) según la gravedad de la enfermedad

Categoría de la ICD	Signos clínicos y de laboratorio	Factores de riesgo asociados
Leve a moderada	Diarrea sin signos sistémicos de infección, recuentos leucocitarios $< 15.000/\mu\text{l}$, 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 de alimentación
Grave	Signos sistémicos de infección y/o recuentos leucocitarios de $\geq 15.000/\mu\text{l}$ 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 ≥ 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

Fuente: Alcalá Hernández L, et al. [11]