

Eficacia y seguridad del Trasplante de Microbiota Fecal en pacientes con infección recurrente por *Clostridium difficile*

Actualización del informe original

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Eficacia y seguridad del Trasplante de Microbiota Fecal en pacientes con infección recurrente por *Clostridium difficile*

Actualización del informe original

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Martínez García, Obdulia

Eficacia y seguridad del trasplante de microbiota fecal en pacientes con infección recurrente por *Clostridium difficile*. Respuesta Breve. Actualización del informe original. Obdulia Martínez García, Isabel Martínez Férrez. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2017.

45 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

ISBN: 978-84-15600-97-8

1. Trasplante microbiota fecal 2. Clostridium difficile 3. Infecciones I. Martínez Férrez, Isabel II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad IV. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Obdulia Martínez-García e Isabel Martínez-Férrez.

Este documento ha sido financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en el marco del plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 13 de abril de 2016

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud

JUNTA DE ANDALUCÍA

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-97-8

NIPO: en tramitación

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Eficacia y seguridad del Trasplante de Microbiota Fecal en pacientes con infección recurrente por *Clostridium difficile*

Actualización del informe original

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de interés

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

| | |
|----------------------------------|----|
| Abreviaturas y acrónimos | 9 |
| Justificación..... | 11 |
| Objetivo | 13 |
| Material y métodos..... | 15 |
| Resultados..... | 19 |
| Discusión..... | 31 |
| Conclusiones..... | 33 |
| Referencias bibliográficas | 35 |
| Anexos..... | 39 |

Abreviaturas y acrónimos

AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

CD: *Clostridium difficile*.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

EA: eventos adversos.

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

ECRI: *Emergency Care Research Institute*.

HTA: *Health Technology Assessment*.

ITU: infección del tracto urinario.

IRCD: infección recurrente o refractaria por *Clostridium difficile*.

SCI: *Science Citation Index*.

TMF: trasplante de microbiota fecal.

Justificación

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) elaboró un informe de síntesis de tecnologías emergentes durante el año 2016 cuyo objetivo fue valorar la eficacia y seguridad del trasplante de microbiota fecal (TMF) en el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridium difficile* (CD).

Al tratarse de un tema muy actual y que generaba mucho interés dentro de la comunidad científica, tras la publicación de dicho informe surgieron una serie de estudios científicos de potencial relevancia que justifican la realización de una nueva revisión de la evidencia científica disponible sobre esta tecnología sanitaria, con la finalidad de actualizar la información reflejada en el anterior.

Objetivo

El objetivo de este trabajo de investigación es identificar la nueva evidencia científica disponible sobre eficacia y seguridad del TMF en pacientes adultos afectados por infección recurrente por CD, con el fin de actualizar el informe de evaluación realizado por la AETSA en el año 2016. La pregunta de investigación a la que se trata de dar respuesta con esta investigación es:

¿Es el trasplante de microbiota fecal seguro y eficaz —en términos de morbimortalidad y efectos adversos— en el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridium difficile* en pacientes adultos?

Material y métodos

Tipo de estudio

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad, se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada en las principales bases de datos. Para ello se siguieron las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA¹ para la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis y las recomendaciones metodológicas descritas en la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias de Puñal Ruiboo *et al.*², dentro del marco de desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

Búsqueda bibliográfica

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica mediante la consulta de las bases de datos *Cochrane Library* y *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) y de la página web del *Emergency Care Research Institute* (ECRI), con el fin de localizar estudios de síntesis como revisiones sistemáticas e informes de evaluación (*health technology assessment*, HTA).

Además, se realizaron búsquedas tanto de revisiones sistemáticas como de estudios primarios en las principales bases de datos referenciales: Medline (Ovid), Embase, *Science Citation Index* (SCI) y PreMedline (PubMed), utilizando tanto lenguaje controlado (Mesh y Emtree) como términos libres (*fecal microbiota transplantation, clostridium difficile, infection, diarrhea, diarrhoea, pseudomembranous, enterocolitis*).

El periodo de búsqueda bibliográfica estuvo comprendido entre el 1 de enero de 2015 y el 18 de julio de 2016. En el Anexo I se adjuntan las estrategias de búsqueda en las principales bases de datos utilizadas tanto para eficacia como para seguridad.

Durante el periodo de realización de la actualización, se establecieron alertas en las principales bases de referencias con el objetivo de identificar hasta el último momento estudios que pudieran aportar información relevante relacionada con el TMF.

Selección de artículos científicos relevantes

La selección de estudios fue realizada por dos investigadores de manera independiente, resolviéndose las discrepancias por consenso. Para la selección de documentos se definieron a *priori* unos criterios de inclusión y exclusión basados en la pregunta de investigación en formato PICOd (Población, Intervención, Comparador, resultados/Outcomes y diseño del estudio). Dichos criterios se describen a continuación:

Criterios de inclusión

- **Población:** pacientes con infección recurrente por CD.
- **Intervención:** TMF.
- **Comparador:** tratamiento habitual antibiótico o cualquier tratamiento alternativo.
- **Resultados:** curación, mortalidad, efectos adversos y secundarios, y complicaciones.
- **Diseño de estudio:** estudios de síntesis como revisiones sistemáticas e informes de evaluación de tecnologías sanitarias, así como estudios primarios. Para la evaluación de la eficacia del TMF se seleccionaron como estudios primarios con grupo comparador ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y ensayos clínicos sin aleatorización. Para la valoración de la seguridad se seleccionó cualquier estudio con datos sobre efectos adversos derivados del tratamiento.

Criterios de exclusión

- Revisiones no sistemáticas.
- Estudios con diseño “a propósito de un caso” o cuya población de estudio estuvo formada por un número de pacientes inferior a 10 en cada grupo de comparación.
- Estudios primarios sin comparador que permitiesen una correcta evaluación de la eficacia del TMF.
- Estudios que presentasen datos agregados en sus resultados.
- Documentos identificados como comunicaciones a congresos, editoriales, cartas y comentarios.
- Estudios preclínicos, *in vitro* o realizados en animales.

Para la elaboración de la revisión sistemática, en primer lugar se realizó una lectura por título y resumen de cada artículo recuperado potencialmente relevante. Esto permitió la selección de artículos en base a los criterios de selección descritos y la posterior lectura a texto completo, garantizando así la inclusión de todos los documentos que aportasen información actualizada en relación al objetivo de este trabajo de investigación.

La gestión de la documentación se realizó con ayuda del programa informático *Mendeley*, versión 1.16.3.

Evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgos

Con el objetivo de identificar posibles limitaciones o sesgos que pudieran interferir en los resultados y conclusiones, se evaluó la calidad metodológica de los estudios incluidos mediante una lectura crítica. Para la valoración de la calidad de las revisiones sistemáticas se hizo uso de los criterios aportados por la herramienta AMSTAR. La calidad metodológica de los ECAs se evaluó mediante las recomendaciones del grupo SIGN (SIGN 50). En el Anexo II se adjuntan los cuestionarios utilizados. Para la revisión y valoración de las series de casos se hizo uso de las fichas de lectura crítica elaboradas por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA).

La valoración del control de sesgos se realizó mediante la herramienta y criterios de evaluación de riesgo de sesgo para ECAs de la Colaboración *Cochrane*. La representación del control de sesgos se realizó con el programa *RevMan* versión 5.3 de la *Cochrane*.

Extracción y síntesis de resultados

Entre las variables de información general se incluyeron autor, año de publicación, diseño del estudio, periodo de realización, objetivos, características de la población e intervención. Entre las variables específicas se registraron indicadores de la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas para valoración de la seguridad.

La síntesis de los datos extraídos de cada artículo fue de tipo cualitativa, resumiendo la información posteriormente en tablas de evidencia, siguiendo un modelo desarrollado previamente

Resultados

Resultados de la búsqueda bibliográfica

Se localizaron un total de 153 documentos en la búsqueda bibliográfica, de los que 63 eran duplicados.

Se realizó una primera selección sobre lectura de título y resumen, descartándose inicialmente 76 estudios por no cumplir los criterios de inclusión o por cumplir alguno de los criterios de exclusión descritos. Posteriormente se llevó a cabo la lectura a texto completo de los 14 artículos considerados relevantes, de los cuales 11 fueron rechazados por las causas que se describen a continuación:

- Cinco artículos³⁻⁷ se rechazaron por estar ya incluidos en el anterior Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias realizado por la AETSA y sobre el que realizamos la actualización.
- Cinco artículos⁸⁻¹², todos ellos series de casos, no se incluyeron por no cumplir los criterios de selección de población de la pregunta de investigación.

El estudio de Satokari *et al.*¹³ se excluyó por estar ya incluido en la revisión sistemática seleccionada para este informe.

En la Figura 1 se presenta el diagrama de flujo producto del proceso de selección de artículos.

Finalmente se seleccionaron tres documentos: una revisión sistemática¹⁴ que se describe en la Tabla 1, un ECA¹⁵ cuyas características aparecen en la Tabla 2 y una serie de casos¹⁶ descrita en la Tabla 3.

Además, las alertas en las bases de datos permitieron identificar un nuevo ECA¹⁷ cuya descripción se expone en la Tabla 4.

Los dos ECAs^{15,17} seleccionados no aportaban evidencia científica sobre eficacia del TMF en comparación con el tratamiento antibiótico habitual, pero sí incluían información sobre los efectos adversos relacionados con este tratamiento, por lo que fueron considerados como series de casos, siendo incluidos en el apartado de seguridad del TMF.

Figura 1. Diagrama de flujo

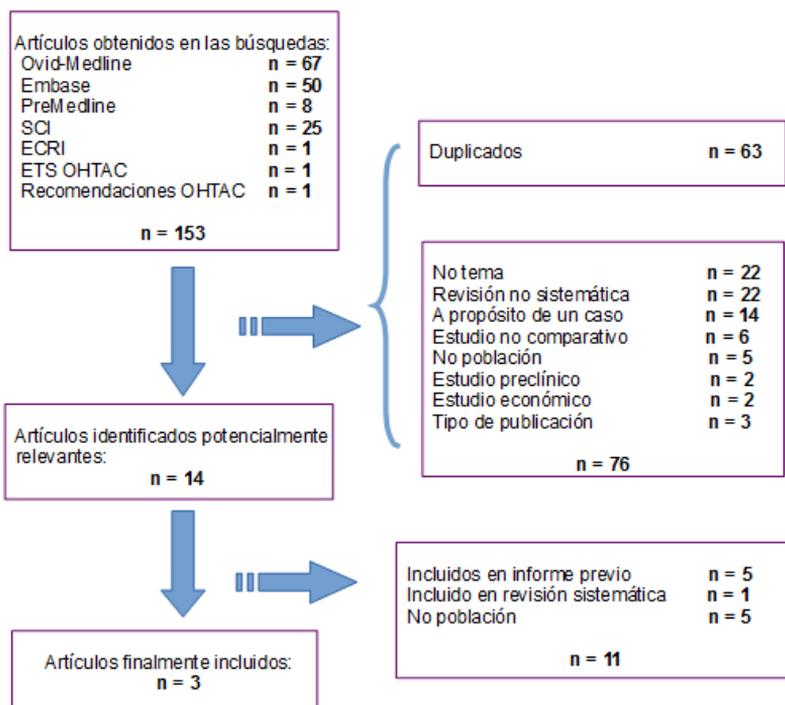


Tabla 1. Resumen de las características de la revisión sistemática¹⁴

| Características | Li et al.¹⁴, 2016 |
|--------------------------------|--|
| Estudio | <p>Diseño: revisión sistemática con metaanálisis que incluye 18 estudios observacionales (series de casos), prospectivos y retrospectivos</p> <p>Objetivos: evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo (> 90días) del TMF en pacientes con infección por CD y explorar los factores que pudieran afectar a los resultados del TMF</p> <p>Periodo de realización: hasta septiembre de 2015</p> |
| Población | <p>N = 611 pacientes</p> <p>Pacientes de cualquier edad con infección por CD confirmada mediante microbiología o colitis pseudomembranosa diagnosticada por hallazgos histopatológicos o colonoscopia</p> |
| Intervención | TMF por diferentes vías de administración y tipo de donante |
| Variables de resultado | <ul style="list-style-type: none">• Tasa de curación primaria• Tasa de recurrencia global• Tasa de recurrencia temprana• Tasa de recurrencia tardía• Efectos adversos |
| Comentarios | <p>El análisis se realizó por subgrupos según edad, tipo de donante, vía de administración y número de episodios previos de infección por CD</p> <p>Limitaciones:</p> <ol style="list-style-type: none">1. No se han controlado los posibles sesgos debido al diseño de los estudios incluidos2. Sólo se incluyeron estudios publicados en inglés3. No se consultó literatura gris4. Pequeño tamaño de muestra5. Sin comparación con otro tratamiento alternativo6. Riesgo de infranotificación de efectos adversos |
| Calidad de la evidencia | Media |

Tabla 2. Resumen de características del ECA de Lee et al.¹⁵

| Características | Lee et al.¹⁵, 2016 |
|--------------------------------|---|
| Estudio | <p>Diseño: ensayo clínico aleatorizado</p> <p>Objetivos: determinar la existencia de diferencias entre el TMF con heces congeladas y con heces frescas en pacientes con infección por CD recurrente y refractaria en términos de eficacia, así como evaluar la seguridad de ambos tipos de TMF</p> <p>Periodo de realización: julio de 2012 – septiembre de 2014</p> <p>Centros: seis hospitales universitarios en Canadá</p> |
| Población | <p>N = 232</p> <p>Pacientes >18 años con historia de ICD recurrente o refractaria</p> <p>Se seleccionaron 114 pacientes con TMF de heces congeladas y 118 de heces frescas</p> <p>Variables registradas: sexo, edad, ingreso en el momento del TMF, gravedad de la ICD, porcentaje de infecciones recurrentes y refractarias, así como variables clínicas relacionadas con la infección por CD</p> <p>Los dos grupos de pacientes fueron comparables en cuanto a características basales</p> |
| Intervención | <p>Grupo experimental: TMF con heces congeladas Grupo control: TMF con heces frescas</p> <p>Tiempo de seguimiento: 13 semanas</p> <p>Pérdidas post-aleatorización: 20 % (23 pacientes) en el grupo experimental y 26 % (31 pacientes) en el grupo control</p> |
| Variables de resultado | <ul style="list-style-type: none">• Tasa de resolución de la diarrea sin recaída en las siguientes 13 semanas• Efectos adversos |
| Comentarios | Limitaciones: tiempo de seguimiento insuficiente para valorar la seguridad a largo plazo y escaso número de donantes |
| Calidad de la evidencia | Alta |

Tabla 3. Resumen de características de la serie de casos¹⁶

| Características | Tauxe et al.¹⁶, 2015 |
|--------------------------------|--|
| Estudio | Diseño: serie de casos retrospectiva Objetivos: describir la seguridad del TMF en pacientes afectados por infección de CD con edad \geq 65 años Periodo de realización: julio de 2012 – abril de 2014 Centro: <i>Emory University Hospital</i> |
| Población | N = 31 Población \geq 65 años (rango de edad comprendido entre 65 y 97 años), tratados con TMF, siendo este tratamiento administrado bien mediante ingreso hospitalario o bien de forma ambulatoria Variables registradas: sexo, edad, vía de administración, tratamiento antibiótico previo y comorbilidades. No se describen causas que llevaron al TMF (infección por CD recurrente, refractaria o grave) |
| Intervención | Intervención: TMF utilizando distintas vías de administración, sin especificar los protocolos utilizados Tiempo de seguimiento: periodo medio de 9 meses (rango de 2 – 24 meses) |
| VARIABLES DE RESULTADO | <ul style="list-style-type: none">• Resolución de la enfermedad• Efectos adversos |
| Comentarios | Limitaciones: tamaño de muestra escaso, poca variedad étnica y geográfica de población |
| Calidad de la evidencia | Baja |

| Tabla 4. Tabla resumen de características del ECA de Kelly et al.¹⁷ | |
|---|---|
| Características | Kelly et al.¹⁷, 2016 |
| Estudio | <p>Diseño: ensayo clínico aleatorizado</p> <p>Objetivos: determinar la eficacia y seguridad del TMF para el tratamiento de la infección recurrente por CD</p> <p>Periodo de realización: entre el 15 de noviembre de 2012 y el 10 de marzo de 2015</p> <p>Centros: dos hospitales académicos, <i>Montefiore Center</i> en el Bronx (Nueva York) y <i>The Miriam Hospital</i> en Providence (Rhode Island)</p> |
| Población | <p>N = 46</p> <p>Pacientes externos, adultos con edad comprendida entre ≥ 18 y < 75 años, que hubiesen tenido tres o más recurrencias documentadas de infección por CD y que no hubiesen obtenido resolución de la diarrea tras tratamiento con vancomicina</p> |
| Intervención | <p>TMF con heces de donante (TMF heterólogo) y con heces del propio paciente (TMF autólogo), administrado por colonoscopia.</p> <p>Tiempo de seguimiento: 8 semanas tras realización del TMF</p> |
| Variables de resultado | <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de curación o resolución de diarrea durante el periodo de seguimiento • Eventos adversos y nuevas condiciones médicas o diagnósticos o cambios en las condiciones clínicas durante los 6 meses posteriores al TMF |
| Comentarios | <p>Limitaciones: hubo dificultades para reclutar el número suficiente de pacientes susceptibles de ser tratados con TMF, algunos pacientes se negaron a participar en el estudio debido a la posibilidad de recibir tratamiento con placebo, posibilidad de errores por parte de los pacientes al recoger y etiquetar las muestras de heces a aportar al coordinador del estudio</p> |
| Calidad de la evidencia | Media |

Resultados de calidad de los estudios y control de sesgos

La revisión sistemática de Li *et al.*¹⁴ presentó algunas limitaciones. El número de pacientes recogidos en el análisis final fue pequeño, los resultados en muchos de los estudios incluidos se recopilaron de forma retrospectiva, lo que hizo inevitable el riesgo de sesgo de recuerdo y dado que los efectos adversos fueron notificados de forma espontánea en lugar de realizarse por búsqueda activa, se incrementó el riesgo de infranotificación. En este estudio no se ofrece un listado de estudios excluidos, ni cómo se hizo la extracción de los datos de los estudios seleccionados, al igual que no se detalla cómo se hizo la búsqueda de

literatura gris. Los autores declararon la no existencia de conflicto de intereses, exponiendo la fuente de financiación del estudio, aunque sin contemplar la posibilidad de conflicto de intereses en cada uno de los estudios incluidos en la revisión. Tras la cumplimentación del cuestionario AMSTAR (Anexo II), este estudio obtuvo una puntuación de 7/11.

Se consideró que esta revisión presentaba una calidad metodológica media.

En la lectura crítica del ECA de Lee *et al.*¹⁵ se detectaron como limitaciones un periodo escaso de seguimiento de los pacientes (13 semanas) y por tanto insuficiente para evaluar la seguridad del TMF a largo plazo, así como un escaso volumen de donantes de muestras fecales. Como instrumento de evaluación, se usó el cuestionario SIGN 50 (Anexo II), y a pesar de tener un doble cegamiento y no triple, se concluyó que este artículo aportaba una calidad alta de evidencia, pues no hubo diferencias en las características basales de los pacientes, el ensayo se llevó a cabo mediante una asignación aleatoria de los mismos y el análisis de los datos se realizó por intención de tratar y por protocolo, de modo que las únicas diferencias encontradas entre los dos grupos de comparación se debieron al tratamiento introducido.

La serie de casos de Tauxe *et al.*¹⁶ se consideró un estudio de baja calidad por su diseño, ya que existía un riesgo considerable de sesgos. Además, la población tuvo poca variedad étnica y geográfica, debido a que procedía de un único centro, motivo por el cual el tamaño de muestra resultó pequeño, dificultando la aplicabilidad de resultados a poblaciones más amplias. Por otro lado, el periodo de tiempo de seguimiento fue diferente en cada paciente.

En el ECA de Kelly *et al.*¹⁷ se identificó como limitación una escasa potencia del estudio debida al reducido número de pacientes reclutados, pues muchos pacientes se negaron a participar dada la posibilidad de recibir tratamiento autólogo en lugar de heterólogo. También se detectó la posibilidad de sesgo de selección de pacientes dadas las diferencias estadísticamente significativas entre las características basales de los pacientes de ambos centros sanitarios. Por otro lado, la valoración de la variable principal de resultado (curación) basada en el número de deposiciones y aspecto de las mismas, fue registrada y valorada por los propios pacientes vía telefónica, lo cual no garantiza la ausencia de sesgo de recogida dada la variabilidad. Además, no fue administrada la misma dosis de heces a todos los pacientes, hecho que también podría afectar al resultado del estudio. Por último, la amplitud de los intervalos de confianza al 95 % indicaba falta de precisión de los estimadores y su solapamiento la falta de diferencias significativas claras. Así, tras lectura

crítica mediante el cuestionario SIGN 50, la evidencia aportada por este ECA se consideró de calidad media.

La valoración del control de sesgos de los dos ECA incluidos, se resume a continuación en las Figuras 2 y 3.

Figura 2. Valoración de sesgos del ECA Lee et al. 2016¹⁵

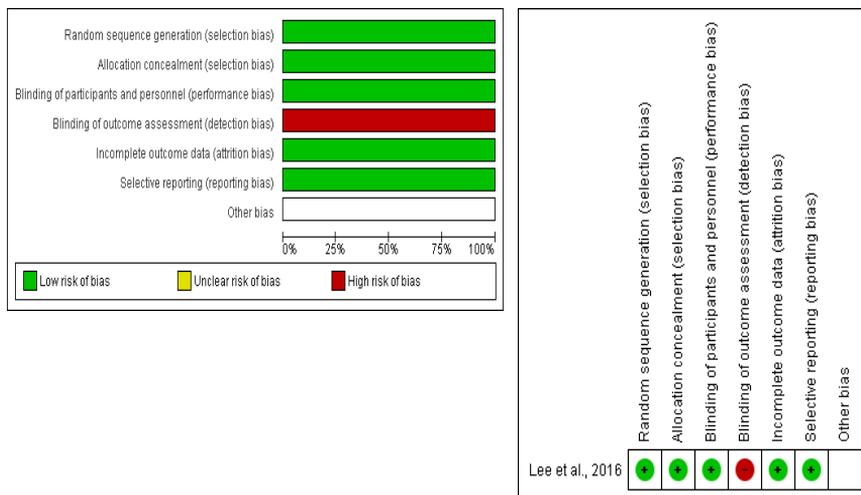
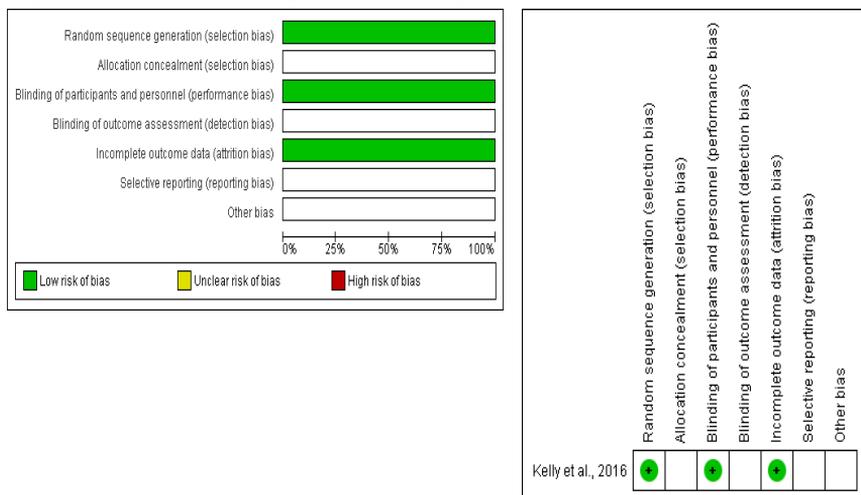


Figura 3. Valoración de sesgos del ECA Kelly et al. 2016¹⁷



Resultados de eficacia

Tras la búsqueda bibliográfica, no se ha localizado ningún ECA o estudio comparativo que valorase la eficacia del TMF frente a cualquier otro tratamiento antibiótico alternativo y que por tanto aportara nueva información a la recogida en el informe elaborado anteriormente por la AETSA.

Resultados de seguridad

Se han valorado los resultados obtenidos en cada uno de los cuatro estudios incluidos¹⁴⁻⁷ en esta revisión sistemática. En la Tabla 5 se describen las principales características de los estos artículos.

De forma general, todos los estudios concluyeron que los eventos adversos surgidos tras administración del TMF fueron en su mayoría de grado leve-moderado, así como de carácter autolimitado. Los más frecuentemente registrados fueron fundamentalmente dolor abdominal¹⁴, diarrea¹⁵ y empeoramiento de artritis preexistente¹⁶. El ECA de Kelly *et al.*¹⁷ concluyó que los eventos adversos más notificados fueron dolor abdominal, diarrea, cansancio y flatulencia, pero no especificó con qué frecuencia.

| Tabla 5. Resultados en seguridad ¹⁴⁻⁷ | | | | |
|--|---|--|---|---|
| Evento adverso | Li et al. ¹⁴ , 2016 | Lee et al. ¹⁵ , 2016 | Tauxe et al. ¹⁶ , 2015 | Kelly et al. ¹⁷ , 2016 |
| Muerte | 38 casos (en 7 estudios) IRCD en 6 casos, infecciones no relacionadas como neumonía o peritonitis en 3 casos y otras causas en 29 casos | 19 casos (17,3 %) Del total de muertes, 4 fueron atribuidas a la ICD, pero ninguna se relacionó con el TMF | 5 casos (16%). Cáncer previamente diagnosticado en 2 casos, Síndrome de Churg/Straussen 1 caso, fallo renal en 1 caso y sepsis por <i>Clostridium difficile</i> en 1 caso | No hubo ninguna muerte |
| Síntomas gastrointestinales leves - moderados | 69 casos (en 11 estudios), 59 de ellos leves-moderados Por orden de frecuencia: distensión/dolor abdominal (22 casos), flatulencias (17 casos), diarrea (12 casos), Síndrome de intestino irritable (9 casos), náuseas (5 casos), moco en heces (2 casos) y sangre en heces (1 caso) | Todos leves-moderados Por orden de frecuencia: diarrea (70 %) , flatulencias (25 %) estreñimiento (20 %), dolor abdominal (10 %) y náuseas (5 %) | Se notificaron EA: diarrea (3 casos), estreñimiento (3 casos), náuseas (1 caso) | Los síntomas más frecuentemente registrados sin diferencias entre los pacientes de ambos grupos de intervención fueron: dolor abdominal, diarrea, cansancio y flatulencias (no se especifica con qué frecuencia se notificaron) |
| Otros EA leves - moderados | Todos fueron autolimitados. Fatiga (13 casos), fiebre (7 casos), infección (3 casos) Leves procesos patológicos como sepsis, neumonía, peritonitis, neuropatía periférica, Síndrome de Sjogren y Púrpura Trombocitopénica Idiopática (9 casos) | Infección del tracto urinario (< 5 %) y exacerbación de Artritis Reumatoide preexistente tras suspender tratamiento inmunosupresor (< 1 %). Otros como infección respiratoria y presencia de sangre en heces | Empeoramiento de artritis (4 casos) , infección urinaria (2 casos), litiasis renal (1 caso), fractura costal (1 caso), bacteriuria asintomática crónica (1 caso), insomnio (1 caso), mal olor en orina (1) y afectación dental (1) | Ganancia de peso (1 caso), nódulo pulmonar (1 caso), recurrencia de cáncer colorrectal (1 caso), empeoramiento de dolor de hombro (1 caso), sequedad de mucosa oral (1 caso), cirugía de rodilla (1 caso) y cirugía de vesícula biliar (1 caso) |
| Otros EA graves | 1 caso de hemorragia intestinal complicada | 10 casos presentaron otros EA graves, aunque no se especifica cuáles. 12 casos requirieron hospitalización, sin relación alguna con el TMF, una vez resuelta la ICD | 11 casos (35,5%) Destacan 2 pacientes con neumonía por aspiración y 2 casos con infección grave del tracto urinario, 1 accidente cerebrovascular, 1 colestasia parcial, 1 diverticulitis, 1 hospitalización por ICD, 1 infarto de miocardio, 1 trasplante vascular y 1 lisis de adhesiones | Cuatro casos de EA graves, pero ninguno relacionado con el TMF por los autores: polipemptomía (1 caso), diarrea autolimitada (1 caso), diarrea y vómitos (1 caso) e ICD grave (1 caso) |
| Comentarios | Los EA fueron notificados de forma espontánea en lugar de realizarse por búsqueda activa, lo que incrementa el riesgo de infranotificación. Por otro lado, se hace necesaria la disponibilidad de más estudios de investigación con grupo control (ECA) que aporten evidencia científica sobre la seguridad a largo plazo | No se detectaron diferencias de seguridad entre los dos grupos de intervención, los tratados con TMF de heces congeladas y el de heces frescas | El TMF es una terapia segura para adultos con 65 años o más de edad que padecen IRCD | El resfriado fue un síntoma más frecuente en el grupo de TMF autólogo que en el de TMF heterólogo ($p = 0,053$) |

Otra evidencia disponible

Como se mencionó anteriormente en este informe, los dos ECA seleccionados^{15,17} contenían información relacionada con la seguridad del TMF, aunque sin aportar nueva evidencia científica sobre la eficacia de este tratamiento en comparación con el tratamiento antibiótico habitual. Sin embargo, se consideró pertinente la inclusión de los datos más relevantes obtenidos en estos dos estudios y que se exponen en las Tablas 6 y 7.

Tabla 6. Porcentaje de resolución clínica en TMF de heces congeladas y de heces frescas, según análisis por protocolo y por intención de tratar del ECA de Lee *et al.*¹⁵

| Análisis por protocolo | | Análisis por intención de tratar | |
|---|-------------------|--|------------------|
| Heces frescas | Heces congeladas | Heces frescas | Heces congeladas |
| 85,1 % (74/87) | 83,3 % (76/91) | 70,3 % (78/111) | 75 % (81/108) |
| -1,6 % (IC 95 %: -10,5 % - ∞); $p = 0,01$ para no inferioridad | | 4,7 % (IC 95 %: -5,2 % - ∞); $p < 0,001$ para no inferioridad | |

El ECA de Lee *et al.*¹⁵ aportaba datos sobre la eficacia del TMF al comparar pacientes trasplantados con heces congeladas y pacientes trasplantados con heces frescas. El estudio fue diseñado como un ensayo de no inferioridad, con un 5 % de nivel de significación y un 80 % de potencia. El límite de no inferioridad del TMF con heces congeladas en comparación con el de heces frescas se estableció *a priori* en -15 %. En ambos tipos de análisis de datos, la diferencia entre heces congeladas y heces frescas fue mayor de -15 %. Por tanto, a pesar de que tras el análisis por protocolo esta diferencia no resultó estadísticamente significativa, sí lo fue en el análisis por intención de tratar por lo que los autores concluyen que el TMF con heces congeladas no era inferior al TMF con heces frescas.

En el ECA de Kelly *et al.*¹⁵, que se comparaba la eficacia del TMF heterólogo frente al autólogo, se realizó un análisis de los datos por intención de tratar. El estudio se llevó a cabo en dos centros sanitarios presentando los resultados globales y por centro. Los resultados globales se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Porcentaje de resolución clínica en TMF heterólogo y autólogo según análisis por intención de tratar del ECA de Kelly et al.¹⁷

| Porcentaje de curación según tipo de intervención | |
|---|------------------|
| TMF heterólogo | TMF autólogo |
| 90,9 % (20/22) | 75 % (81/108) |
| Valor $p = 0,042$ | |

La eficacia del TMF heterólogo pareció ser superior a la del TMF autólogo, presentando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Sin embargo, resultaría necesario tener en consideración que esta diferencia se mostró en la población conjunta de los dos centros de estudio, sin corresponderse con la obtenida en cada uno de ellas de forma individual. De hecho, las diferencias observadas entre los dos tipos de TMF sólo se presentaron en uno de los centros y no en el otro. Por tanto, este estudio presentaba limitaciones metodológicas que podrían influir en la interpretación de sus resultados e impedir la generalización de los mismos.

Discusión

No se identificaron estudios que aportasen evidencia científica nueva sobre eficacia del TMF en pacientes con IRCD en comparación con el tratamiento antibiótico habitual con vancomicina. Hasta el momento, la evidencia disponible sigue procediendo fundamentalmente de los ECAs de van Nood *et al.*¹⁸ y Cammarota *et al.*³, ambos detenidos antes de su finalización al resultar el TMF más eficaz que el tratamiento con vancomicina. Este hecho podría plantear una cuestión ética a cerca de la realización de un nuevo estudio de este tipo, sobre todo frente al mismo antibiótico.

Sin embargo, una vez que parece aceptada la eficacia del TMF frente a vancomicina en pacientes con infección recurrente por CD existen otras líneas de investigación que apuntan a valorar la eficacia de este tratamiento en pacientes con infección por CD inicial, refractaria⁴, grave o complicada⁹, o a la necesidad de determinar el momento más idóneo para la administración del TMF, comparando administración del tratamiento de forma precoz o tardía durante el curso de la enfermedad¹¹. Así mismo, parece que pueden existir diferencias entre los pacientes tratados con TMF de forma ambulatoria y los tratados mediante un ingreso hospitalario¹⁶.

Por otro lado, se hace necesario evaluar otras posibles indicaciones del TMF ya que podría tener aplicación en pacientes con síndrome de intestino irritable, colitis ulcerosa, obesidad y síndrome metabólico^{19,20}.

También hay que señalar que la vía de administración del material fecal parece afectar a la eficacia del TMF. Algunos autores concluyen que la vía baja de administración es más eficaz que la vía alta, hecho que podría ser debido a que la vía colónica es más aceptada por parte del paciente, además de conseguir con mayor facilidad que la microbiota alcance la región diana en el intestino receptor^{14,15}. Otros autores señalan como beneficio añadido de la vía de aplicación colónica la posibilidad de examinar el colon previamente a la infusión de heces por parte del endoscopista, pudiendo en algunos casos llegar a la detección de hallazgos patológicos casuales¹⁶. Sin embargo, aunque son muchos los estudios que sostienen la superioridad de la vía baja para el TMF^{4,10,11}, existen otros en los que se considera que esta superioridad no resulta significativa o incluso que, en pacientes graves o complicados, la vía de abordaje baja puede suponer un riesgo adicional que aumenta la probabilidad de perforación intestinal en muchos casos⁹.

La eficacia del TMF parece estar relacionada también con la cantidad de material fecal aplicado y con el número de trasplantes realizados, siendo menos eficaz esta terapéutica cuando se administra un enema de poco volumen y un mayor número de TMF¹⁵.

De especial relevancia resulta también el estado del donante y la posibilidad de realizarle pruebas genéticas con el objetivo de disminuir la probabilidad de fallo del TMF, evaluando el grado de colonización de su microbiota intestinal²¹.

Por último, cabe destacar la necesidad, subrayada por algunos investigadores¹³, de elaboración de protocolos estandarizados específicos para la preparación y administración del material fecal. Esto facilitaría la comparación real entre los resultados de los diferentes estudios, ya que en la actualidad estas comparaciones son orientativas.

En lo referente a seguridad del TMF, en general los estudios incluidos en este informe^{14,15,17} han registrado como eventos adversos más frecuentes la aparición de distensión/dolor abdominal, diarrea, flatulencias y cansancio. En la serie de casos de Tauxe *et al.*¹⁶, el evento adverso registrado con mayor frecuencia fue el empeoramiento de la artritis, hecho que los autores relacionaron con una mayor prevalencia de patología articular en los pacientes del estudio, que presentaban edad avanzada.

A pesar de que el TMF es un tratamiento seguro y bien tolerado a corto plazo por los pacientes con infección refractaria por CD, la seguridad de esta terapéutica a largo plazo apenas se conoce, pues la evidencia disponible sobre los eventos adversos o complicaciones que pudieran aparecer, transcurrido un tiempo tras su administración, es escasa. Sería necesario disponer de resultados a largo plazo para determinar los posibles eventos adversos del TMF en comparación con el tratamiento antibiótico habitual en estos pacientes.

Conclusiones

No se dispone de nueva evidencia que modifique las conclusiones del informe previo sobre la eficacia y seguridad del TMF, en comparación con el tratamiento antibiótico con vancomicina, en el manejo terapéutico de pacientes afectados por infección refractaria por CD. Por lo tanto:

- El TMF parece un tratamiento eficaz y seguro frente el tratamiento antibiótico con vancomicina, en el manejo terapéutico de pacientes con infección refractaria por CD.
- Los principales eventos adversos presentaron una intensidad leve-moderada y un carácter autolimitado, siendo la mayoría de ellos síntomas y signos gastrointestinales, fundamentalmente diarrea y distensión/dolor abdominal. La evidencia científica disponible sobre seguridad del TMF a largo plazo es todavía escasa.

Referencias bibliográficas

1. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-11.
2. Puñal-Riobóo J, Baños E, Varela L, Castillo MA, Atienza G, Ubago R et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2016.
3. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbo S, Dinoi G, Costamagna G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(9):835-43.
4. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, Greer N, Shaukat A, MacDonald R, et al. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2015;162(9):630–8.
5. ECRI Institute. Fecal microbiota transplantation for treating recurrent *Clostridium difficile* infection. Plymouth: ECRI Institute. Emerging technology evidence report; 2015.
6. Health Quality Ontario. Minimal Residual Disease Evaluation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: An Economic Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16(8):1-83.
7. Health Quality Ontario. Fecal microbiota therapy for *Clostridium difficile* infection: OHTAC recommendation [Internet]. Toronto (ON): Queen's Printer for Ontario; 2016 July; 3 pp. URL: <http://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/recommendations-and-reports/OHTAC/fecal-microbiota-therapy>
8. Agrawal M, Aroniadis OC, Brandt LJ, Kelly C, Freeman S, Surawicz C et al. The long term efficacy and safety of fecal microbiota transplant for recurrent, severe and complicated *Clostridium difficile* infection in 146 elderly individuals. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(5):403-7.

9. Aroniadis OC, Brandt LJ, Greenberg A, Borody T, Kelly CR, Mellow M, et al. Long-term follow-up study of fecal microbiota transplantation for severe and/or complicated clostridium difficile infection: A multicenter experience. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(5):398-402.
10. Gweon TG, Kim J, Lim CH, Park JM, Lee DG, Lee IS, et al. Fecal Microbiota Transplantation Using Upper Gastrointestinal Tract for the Treatment of Refractory or Severe Complicated Clostridium difficile Infection in Elderly Patients in Poor Medical Condition: The First Study in an Asian Country. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:2687605.
11. Lagier JC, Delord M, Million M, Parola P, Stein A, Brouqui P, et al. Dramatic reduction in Clostridium difficile ribotype 027-associated mortality with early fecal transplantation by the nasogastric route: a preliminary report. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(8):1597-601.
12. Ponte A, Pinho R, Mota M, Silva J, Vieira N, Oliveira R, et al. Initial experience with fecal microbiota transplantation in Clostridium difficile infection - transplant protocol and preliminary results. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2015;10(7):402-7.
13. Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, Arkkila PET. Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection. An observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(1):46-53.
14. Li YT, Cai HF, Wang ZH, Xu J, Fang JY. Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):445-57.
15. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, et al. Frozen vs fresh Fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent Clostridium difficile infection: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(2):142-9.
16. Tauxe WM, Haydek JP, Rebolledo PA, Neish E, Newman KL, Ward A, et al. Fecal microbiota transplant for Clostridium difficile infection in older adults. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015;9(3):273-81.

17. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M, Alani M, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection. *Ann Intern Med*. 2016;165(9):609-16.
18. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusión of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407-15.
19. Almeida R, Gerbaba T, Petrof EO. Recurrent *Clostridium difficile* infection and the microbiome. *J Gastroenterol*. 2016;51(1):1–10.
20. Borody TJ, Peattie D, Mitchell SW. Fecal microbiota transplantation: Expanding horizons for *Clostridium difficile* infections and beyond. *Antibiotics* 2015;4(3):254–66.
21. Li SS, Zhu A, Benes V, Costea PI, Hercog R, Hildebrand F, et al. Durable coexistence of donor and recipient strains after fecal microbiota transplantation. *Science* 2016;352(6285):586–9.

Anexos

ANEXO 1. Estrategias de búsqueda en las bases de datos referenciales

Medline

Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to July Week 1 2016, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <July 15, 2016>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <July 15, 2016>.Ovid MEDLINE AHEAD OF PRINT

1. ((diarrhea or diarrhoea or pseudomembranous or infection?) and (Clostridium or difficile)).ti
2. ((f?ecal or microbiota) and transplant*).ti
3. 1 and 2
4. *Fecal Microbiota Transplantation/
5. *Clostridium Infections/co, mo, pc, th [Complications, Mortality, Prevention & Control, Therapy]
6. *Enterocolitis, Pseudomembranous/co, mo, pc, th [Complications, Mortality, Prevention & Control, Therapy]
7. 5 or 6
8. *microbiota/
9. 4 or 8
10. 7 and 9
11. 3 or 10
12. limit 11 to yr="2015 -Current"
13. limit 12 to (congresses or editorial or letter)
14. 12 not 13

PreMedline

(((((diarrhea[Title] OR diarrhoea[Title] OR pseudomembranous[Title] OR infection?[Title]))) AND ((Clostridium[Title] OR difficile[Title]))) AND (((FECAL [Title] OR FAECAL[Title] OR MICROBIOTA[Title]))) AND TRANSPLANT*[Title])) AND ""ahead of print""[Filter]"

Embase

1. diarrhea:ti OR diarrhoea:ti OR pseudomembranous:ti OR infection*:ti AND (clostridium:ti OR difficile:ti)
2. fecal:ti OR faecal:ti OR microbiota:ti AND transplant*:ti
3. #1 AND #2
4. 'fecal microbiota transplantation'/mj
5. 'clostridium difficile infection'/mj OR 'pseudomembranous colitis'/mj
6. #4 AND #5
7. #3 OR #6
8. #7 AND ('article'/it OR 'review'/it)
9. #7 AND ('article'/it OR 'review'/it) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim
10. #7 AND ('article'/it OR 'review'/it) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND (2015:py OR 2016:py)

Web of Science

1. TI=((diarrhea or diarrhoea or pseudomembranous or infection*) and (Clostridium or difficile))Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=2015-2016
2. TI=((fecal or faecal or microbiota) and transplant*) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=2015-2016
3. #2 AND #1 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=2015-2016
4. (#3) AND Tipos de documento: (Article) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=2015-2016

Anexo 2. Cuestionarios de lectura crítica para evaluación de calidad metodológica

| Cuestionario AMSTAR para lectura crítica de la Revisión Sistemática Li et al.¹⁴ | |
|--|------------------|
| Criterios de evaluación: Sí / No / No se especifica / No aplicable | |
| 1.- ¿Fue un diseño “a priori”? | Sí |
| 2.- ¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de datos? | No se especifica |
| 3.- ¿Se realizó una búsqueda amplia de la literatura? | Sí |
| 4.- ¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión? | No se especifica |
| 5.- ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos? | No |
| 6.- ¿Se entregan las características de los estudios? | Sí |
| 7.- ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios? | Sí |
| 8.- ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones? | No |
| 9.- ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? | Sí |
| 10.- ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? | Sí |
| 11.- ¿Fueron declarados los conflictos de interés? | Sí |

Cuestionario SIGN 50 para lectura crítica del ECA Lee et al.¹⁵

| Sección 1 VALIDEZ INTERNA | |
|---|---|
| Criterios de evaluación | ¿En qué medida se cumple este criterio? |
| Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios | A: se cumple adecuadamente B: no se cumple adecuadamente C: <i>no se especifica correctamente</i> D: <i>no aplicable</i> |
| 1.1. ¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? | A El objetivo es determinar si existe no-inferioridad del TMF con heces congeladas en comparación con el TMF con heces frescas, en términos de eficacia clínica en pacientes con infección CD recurrente o refractaria y evaluar la seguridad de ambos tipos de TMF |
| 1.2. ¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo? | A Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria mediante un número generado por un sistema informático. La aleatorización se hizo por bloques, estratificando según los principales factores de riesgo de la IRCD |
| 1.3. ¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? | B Sí, pues se trata de un estudio doble-ciego |
| 1.4. ¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? | A Se mantuvo el cegamiento para pacientes e investigadores |
| 1.5. ¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio? | A No hubo diferencias entre los dos grupos, ni respecto a las características basales de los pacientes ni en lo referente a la gravedad de la infección por CD |
| 1.6. ¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo? | A Sí, pues la única diferencia entre los grupos fue la intervención |
| 1.7. ¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible? | A Sí. Los resultados se expresaron en términos de curación (tasa de respuesta), EA y EA graves. |
| 1.8. ¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis? | A El seguimiento fue completo. En los sujetos con TMF de heces congeladas, un 20 % de pacientes (23) no completó el estudio, mientras que en el grupo de TMF de heces frescas, este porcentaje fue del 26 % (31) |
| 1.9. ¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? | A El análisis se realizó por intención de tratar y por protocolo |
| 1.10 Si el estudio es multicéntrico ¿son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio? | C El estudio se llevó a cabo con pacientes de seis Hospitales Universitarios de Canadá |

Cuestionario SIGN 50 para lectura crítica del ECA Lee et al.¹⁵. Continuación

Sección 2 EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

| | |
|---|--|
| <p>2.1. Capacidad del estudio para minimizar sesgos. Escala de calidad: alta, aceptable, baja, inaceptable</p> | <p align="center">Calidad Alta</p> <p>Estudio de buena calidad, pues realiza asignación aleatoria de los pacientes, mantiene enmascaramiento y realiza el análisis de los resultados por intención de tratar</p> |
| <p>2.2. Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?</p> | <p align="center">Sí</p> <p>El riesgo de sesgos se ha minimizado considerablemente, como se argumenta en la pregunta anterior.</p> |
| <p>2.3. ¿Los resultados son aplicables a los pacientes seleccionados para este estudio?</p> | <p align="center">Sí</p> |
| <p>2.4. Exponga un resumen de las conclusiones de los autores</p> | <p>Entre adultos con infección por CD recurrente o refractaria, el uso de heces congeladas en comparación con heces frescas en el TMF, no resultó en un empeoramiento de la resolución clínica de la diarrea. Así, dados las potenciales ventajas que proporciona el TMF con heces congeladas, su uso es una opción razonable en este contexto</p> |

Cuestionario SIGN 50 para lectura crítica del ECA Kelly et al.¹⁷

| Sección 1 VALIDEZ INTERNA | |
|---|---|
| 1.1. ¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? | A Sí. Se pretende determinar cuál es la eficacia y seguridad del TMF para el tratamiento de IRCD |
| 1.2. ¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo? | A Sí. Los pacientes fueron asignados al grupo de TMF autólogo o TMF heterólogo mediante aleatorización por bloque |
| 1.3. ¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? | C No queda bien especificado. Existe riesgo medio de sesgo de selección. Se proporciona una tabla con las características basales de los pacientes en función del centro de procedencia, aportando el valor p. Sin embargo, la tabla no presenta valor p, por lo que no podemos saber si las diferencias son estadísticamente significativas |
| 1.4. ¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? | A Sí. Se trata de un estudio doble-ciego |
| 1.5. ¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio? | B No. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos de los dos centros de estudio. En el grupo de Nueva York, los pacientes presentaron una media de recurrencia de la infección por CD superior, un mayor uso previo de Fidaxomicina y también un mayor uso de inhibidores de la bomba de protones, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a las diferencias encontradas entre pacientes sometidos a diferentes tipos de TMF, no se presenta el nivel de significación de las mismas |
| 1.6. ¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo? | A Sí. De hecho, a los pacientes tratados con TMF autólogo con recaídas por infección por CD en durante el periodo de seguimiento post tratamiento, se les ofertó el tratamiento con TMF heterólogo, mientras que a los pacientes sometidos a TMF heterólogo, que sufrieran recaídas por CD, se les ofertó nuevo TMF con heces de un donante diferente |
| 1.7. ¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible? | A Sí. Las variables de medida de resultados fueron la tasa de curación o resolución de la diarrea, los EA, nuevas condiciones médicas o diagnósticos o cambios en las condiciones clínicas durante los 6 meses posteriores al TMF |
| 1.8. ¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis? | A El seguimiento fue de 8 semanas tras el tratamiento. En el grupo de TMF heterólogo, hubo un 4,5 % de pérdidas, mientras que en el grupo de TMF autólogo las pérdidas fueron del 8,3 % |
| 1.9. ¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? | A El análisis de los datos se realizó por intención de tratar |
| 1.10 Si el estudio es multicéntrico ¿son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio? | B No, pues existen diferencias significativas entre los pacientes de los dos centros |

