

Trasplante de microbiota fecal en infección recurrente por *Clostridium difficile*

Informe de tecnologías emergentes

*Faecal microbiota transplant for
recurrent Clostridium difficile
infection. Executive summary.*

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

Trasplante de microbiota fecal en infección recurrente por *Clostridium* *difficile*

Informe de tecnologías emergentes

*Faecal microbiota transplant
for recurrent Clostridium
difficile infection.
Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Gutiérrez-Armesto, Alejandra

Trasplante de microbiota fecal en infección recurrente por *Clostridium difficile*. Alejandra Gutiérrez Armesto, Elena Baños Álvarez, Rebeca Isabel Gómez. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2016.

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

ISBN: 978-84-15600-85-5

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

Autores: Alejandra Gutiérrez-Armesto, Elena Baños-Álvarez y Rebeca Isabel-Gómez.

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: 978-84-15600-85-5

NIPO: 680-17-072-6

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

Trasplante de microbiota fecal en infección recurrente por *Clostridium difficile*

Informe de tecnologías emergentes

*Faecal microbiota transplant
for recurrent Clostridium
difficile infection.
Executive summary*

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.

Contribución de las autoras

Alejandra Gutiérrez Armesto. Médico Interno Residente de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Virgen del Rocío (Sevilla). Obtención de los datos, análisis y presentación de resultados, documentación y elaboración del manuscrito.

Elena Baños Álvarez. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias AETSA. Planificación y diseño de la investigación, obtención de los datos, análisis y presentación de resultados, documentación y elaboración del manuscrito.

Rebeca Isabel Gómez. Licenciada en Biblioteconomía y Documentación, Servicio de Documentación e Información AETSA. Documentación.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todas las autoras.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. Manuel Márquez Solero, Jefe de Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y las autoras agradecen al/a la revisor/a de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de las autoras.

Índice

| | |
|-----------------------------------|----|
| Índice de tablas y figuras..... | 11 |
| Puntos clave..... | 13 |
| Key points..... | 15 |
| Descripción de la tecnología..... | 17 |
| Características clínicas..... | 27 |
| Justificación y objetivos..... | 31 |
| Metodología..... | 33 |
| Resultados..... | 37 |
| Aspectos económicos..... | 51 |
| Estudios en marcha..... | 53 |
| Discusión..... | 57 |
| Referencias..... | 61 |
| Anexos..... | 69 |

Índice de tablas y figuras

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Pruebas diagnósticas a donantes | 19 |
| Tabla 2. Volumen de muestra según lugar de infusión..... | 22 |
| Tabla 3. Productos en desarrollo | 25 |
| Tabla 4. Resumen de la evidencia aportada en el informe de síntesis | 38 |
| Tabla 5. Descripción de los estudios incluidos en la revisión sistemática Características de la población | 41 |
| Tabla 6. Descripción de los estudios incluidos en la revisión sistemática Características de la intervención | 42 |
| Tabla 7. Descripción de los estudios incluidos en la revisión sistemática. Principales resultados del TMF | 43 |
| Tabla 8. Principales características de la población incluida en el ECA ... | 45 |
| Tabla 9. Línea temporal de los tratamientos recibidos en ambos grupos... | 47 |
| Tabla 10. Costes asociados al tratamiento antibiótico de la infección recurrente por CD..... | 51 |
| Figura 1. Riesgos de sesgo del ECA analizado | 49 |

Puntos clave

- El trasplante de microbiota fecal (TMF) tiene como objetivo restaurar el equilibrio de bacterias en el intestino de aquellos pacientes que presentan infecciones recurrentes por *Clostridium difficile* (*C. difficile*), mediante la introducción de heces procedentes de donantes sanos.
- Se realizó una revisión sistemática para determinar la efectividad, en términos de resolución a corto y largo plazo, y la seguridad, en términos de aparición de eventos adversos y complicaciones, del trasplante de microbiota fecal como tratamiento de las infecciones recurrentes por *C. difficile*.
- Se consultaron las bases de datos referenciales *MedLine*, *EMBASE* y *Web of Science*. Otras fuentes consultadas a texto completo fueron la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías a través de la base de datos del *Center for Reviews and Dissemination* y *The Cochrane Library*. También se exploraron *The Emergency Care Research Institute*, *Food and Drug Administration* y el registro de ensayos clínicos norteamericano *ClinicalTrials.gov*.
- Se seleccionaron revisiones sistemáticas y estudios primarios con comparador que incluyesen pacientes con infección recurrente por *C. difficile* tratados con trasplante de microbiota fecal.
- La extracción de la información y la evaluación de la calidad de los estudios incluidos se realizaron por pares. Para la evaluación de la calidad se emplearon las siguientes herramientas: AMSTAR para revisiones sistemáticas y las recomendaciones del grupo SIGN para valoración de los estudios primarios comparativos. Para la evaluación del riesgo de sesgo se empleó la herramienta de la Colaboración Cochrane. La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa.
- Se recuperaron 1 informe de síntesis, 1 revisión sistemática y 1 ensayo clínico aleatorizado. Las respuestas positivas al trasplante oscilaron entre el 70 – 83 % de curación en administración del TMF por sonda nasogástrica, entre el 80 – 93 % mediante colonoscopia y entre el 56 – 96 % mediante uso de enemas (nivel de evidencia 1+ y 2+). En cuanto a su seguridad, no se documentaron eventos adversos serios ni complicaciones derivadas del trasplante.

Al comparar el TMF con la administración repetida de ciclos antibióticos para el tratamiento de la infección recurrente por CD, parece que el primero podría resultar más económico.

- El trasplante de microbiota fecal para el tratamiento de la infección recurrente por *C. difficile* podría ser un procedimiento eficaz y seguro, pero los problemas metodológicos de los estudios analizados no permiten elaborar recomendaciones sobre su uso en la práctica clínica (nivel de evidencia 1+ y 2+).

Key points

- The faecal microbiota transplantation's (FMT) objective is to restore the balance of gut bacteria in people with recurrent *Clostridium difficile* (*C. difficile*) infections by introducing faeces from healthy donors.
- A systematic review was performed to determine the effectiveness, in terms of resolution at short and long term, and the safety, in terms of adverse events and complications, of faecal microbiota transplantation against recurrent *C. difficile* infections.
- These reference databases were consulted: Medline, EMBASE and Web of Science. It was also consulted some full text information sources: Centre for Reviews and Dissemination and The Cochrane Library. It has been also contemplated The Emergency Care Research Institute, The Food and Drug Administration and the register of clinical studies ClinicalTrials.gov.
- We selected systematic reviews and primary studies that included patients with recurrent *C. difficile* infections, in which FMT was administered. We only considered those documents that contained results on effectiveness, such as resolution at short and long term, and safety.
- The information extraction and the quality assessment were conducted in pairs. For quality assessment the following tools were used: AMSTAR in systematic reviews and the SIGN recommendations for primary studies. The synthesis of the results was performed qualitatively.
- There were retrieved 1 synthesis report, 1 systematic review and 1 randomized clinical trial. The resolution of symptoms ranged from 70–83 % in FMT via upper gastrointestinal tract, from 80–93 % in FMT via colonoscopy and from 56–96 % FMT via enema (level of evidence 1+ and 2+). In terms of safety, no serious adverse events or complications were documented. Comparing the FMT with the repeated administration of antibiotics for the treatment of recurrent *C. difficile* infection, it seems that the first one could be cheaper.
- Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection could be an effective and safe procedure, but the methodological problems of the studies reviewed do not allow developing recommendations on their use in clinical practice (evidence level 1+ and 2+).

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Trasplante de microbiota fecal (TMF).

Descripción de la tecnología

Introducción de una suspensión de materia fecal procedente de un donante sano (debidamente procesada y preparada) en el tracto gastrointestinal de un paciente con infección recurrente por *Clostridium difficile* (*C. difficile*)¹⁻³. El objetivo del procedimiento es manipular la composición de la microbiota del destinatario, reestableciendo su composición e incrementando su diversidad microbiana^{1,4}.

Según la literatura científica⁵⁻⁹, el TMF puede estar indicado en pacientes con cualquiera de las siguientes situaciones:

- Infección recurrente o recidivante por *C. difficile* (ICD): definida como al menos tres episodios de infección leve a moderada y fracaso de tratamiento con vancomicina durante 6 – 8 semanas o al menos dos episodios de ICD severa que resulta en la hospitalización y se asocia con morbilidad significativa.
- Episodio moderado de ICD que no responde a la terapia estándar (vancomicina durante al menos una semana).
- ICD severa sin respuesta a la terapia estándar después de 48 horas.

1. Mecanismo de acción

Su principal mecanismo de acción es la recomposición de la microbiota con los componentes perdidos para generar resistencia a la colonización bacteriana^{6,8}. La microbiota fecal es un ecosistema de bacterias interdependientes de diferentes especies que habitan en el tracto gastrointestinal. Estas bacterias están en íntima relación con el sistema inmunológico enteral y juegan un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis del huésped. La gran mayoría tiene un efecto protector al inhibir el crecimiento de *C. difficile* en el colon.

Otro mecanismo importante es la actividad antagonista directa de la flora normal frente a *C. difficile*. La microbiota implantada proporciona una presencia prolongada de la actividad antagónica que puede prevenir la colonización futura del intestino grueso.

2. Donantes

Selección de donantes

No se han identificado directrices normalizadas en la selección de donantes. Dependiendo del centro sanitario donde se lleve a cabo, podrán ser:

- Donantes seleccionados entre miembros sanos de la familia o cónyuge del paciente.
En estos casos se espera similitud en la composición de las bacterias intestinales entre donante y paciente al estar expuestos a los mismos factores de riesgo, minimizando la posible transmisión de un agente infeccioso al que el paciente no estuviese expuesto previamente. Sin embargo, estos donantes también tienen mayor riesgo de ser portadores de *C. difficile*^{5,8-13}.
- Donantes universales.
Con ellos se podría conseguir que el método de selección fuese más sencillo, ya que no habría que buscar un donante de forma individual para cada caso¹⁴.

Para asegurar que el donante está sano y que se han identificado todos los factores de riesgo de posibles enfermedades transmisibles, los donantes son sometidos a una entrevista clínica dirigida, identificando dichos factores y condiciones clínicas para los que no existen pruebas de laboratorio o bien no son lo suficientemente sensibles para identificar infecciones en fase inicial o en período ventana^{5,9,12}.

En cuanto a los criterios establecidos para determinar la exclusión de donantes, se han identificado los siguientes^{15,16}:

- Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Hepatitis B (VHB) o C (VHC) en los doce meses anteriores.
- Riesgo de transmisión en los últimos 12 meses de VIH, VHB y/o VHC.
- Conducta sexual de riesgo en los últimos 3 meses.
- Consumo de drogas.
- Encarcelamiento actual o previo.
- Enfermedad aguda transmisible.
- Tatuajes o *piercings* en los 6 meses previos.
- Factores de riesgo para la enfermedad de *Creutzfeldt –Jakob*.
- Viajes en los últimos 6 meses a zonas con enfermedades diarreicas endémicas o con alto riesgo de diarrea del viajero.
- Antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal.

- Síndrome de colon irritable, estreñimiento crónico o diarrea crónica.
- Historia previa de neoplasia maligna gastrointestinal o poliposis.
- Uso de antibióticos en los últimos 3 meses.
- Consumo de medicamentos inmunosupresores.
- Uso de agentes antineoplásicos sistémicos.
- Ingesta reciente de un potencial alérgeno para el receptor.
- Cirugía mayor gastrointestinal previa.
- Síndrome metabólico.
- Enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, enfermedad del tejido conectivo).
- Enfermedades atópicas (asma, eczema, desórdenes eosinófilos del tracto gastrointestinal).
- Síndromes de dolor crónico que pueden tener una etiología inmunológica (síndrome de fatiga crónica, fibromialgia).
- Historia previa de enfermedad oncológica o administración de tratamiento oncológico en ese mismo momento.

Una vez identificados los donantes potenciales, deben ser sometidos a pruebas de laboratorio para detectar posibles enfermedades transmisibles antes de la donación¹². No se ha establecido la frecuencia con la que deben repetirse estas pruebas en el caso de donantes habituales, pero se propone el intervalo de 3 – 4 meses^{1,17}. En la Tabla 1 se enumeran las pruebas virológicas, parasitológicas y microbiológicas que se deben realizar a los futuros donantes⁷⁻⁹.

Tabla 1. Pruebas diagnósticas a donantes

| Prueba diagnóstica | En heces | En sangre |
|----------------------|---|---|
| Parasitología | Ag de Giardia. Ag de Cryptosporidium Examen microscópico de Cyclospora, Isospora, Cryptosporidium y parásitos | No aplicable |
| Microbiología | Cultivo bacteriano GDH y toxinas A y B de <i>C. difficile</i> Ag de <i>Helicobacter pylori</i> fecal | Sífilis: RPR FTA-ABS |
| Virología | No aplicable | Serología VHA (IgM), VHB (HBsAG, anti-HBc IgG e IgM y anti-HBs IgM) y VHC (IgG) Serología VIH tipo 1 y 2 |

Ag: antígeno; GDH: glutamato deshidrogenasa; RPR: *rapid plasma regain*; FTA-ABS: *fluorescente treponemal antibody-absorption test*; VHA: virus de hepatitis A; VHB: virus de hepatitis B; HBsAG: antígeno de superficie del VHB; anti-HBc: anticuerpo contra el antígeno central del VHB; anti-HBs: anticuerpo contra el antígeno de superficie de VHB.

Preparación del donante

Para facilitar la recogida de las muestras de heces se puede administrar al donante un laxante osmótico la noche anterior a la donación (10 miligramos, mg, de citrato de magnesio)⁹. También deben recibir las siguientes instrucciones, tanto por escrito como de forma verbal¹²:

- Evitar la ingesta durante los días previos a la donación de cualquier alimento al que el receptor del trasplante pueda presentar alguna alergia.
- Notificar cualquier síntoma de infección que pueda presentar entre la realización de las pruebas diagnósticas para su selección como donante y el momento de la donación.

3. Receptores

Preparación del receptor del trasplante

Antes de iniciar el proceso se debe obtener el consentimiento informado de los pacientes, aportando información sobre el procedimiento, sus riesgos y opciones⁵. En función de la vía de administración se describen diferentes regímenes de tratamiento previo:

- Ciclo de 4/5 días previos con 500 mg/6 horas de vancomicina y supresión del tratamiento entre las 12 – 48 horas previas al trasplante¹⁷.
- Lavado de colon con solución evacuante para eliminar la flora patológica preexistente y las esporas de *C. difficile*¹⁷.
- Si el trasplante se realiza a través de enema o colonoscopia, loperamida oral (dosis única o pauta de 2 mg/2 horas hasta un máximo de 8 mg) para ayudar a la retención del material trasplantado¹².
- Si el TMF se realiza a través de una sonda nasogástrica, administrar un inhibidor de la bomba de protones por vía oral (omeprazol 20 mg) la noche anterior y la mañana del procedimiento para obtener un pH gástrico favorable¹².

4. Trasplante de microbiota fecal

Preparación de la muestra

Según la evidencia científica, la preparación de las heces es relativamente simple y conlleva los siguientes pasos¹²:

- Dilución de la muestra en suero salino fisiológico o en leche entera hasta lograr la consistencia adecuada para el trasplante^{1,7}. El volumen de diluyente¹ varía entre 50 – 55 centímetros cúbicos (cc)³.
- Homogeneización de la mezcla en una batidora hasta obtener consistencia líquida.
- Filtración de la mezcla para eliminar la mayor cantidad de partículas residuales posibles.

Para su uso se describen varios intervalos de tiempo:

- Uso inmediato, antes de pasadas 6 horas desde su preparación.
- Entre 6 y 24 horas tras su preparación con congelación de la muestra¹³ a -20 °C.
- Hasta 8 semanas tras su preparación, almacenando la muestra a -80 °C en un crioprotector¹.

Vía de administración

No existe consenso sobre la vía de administración para el TMF, ni tampoco una superioridad demostrada de un método frente a otro^{3,12}. La forma de infusión puede variar en función de las necesidades y el estado de salud del paciente^{2,5,8}.

La suspensión fecal del donante puede ser introducida mediante sonda nasogástrica o nasoduodenal/yeyunal, colonoscopia⁹, enema de retención o combinando ambos abordajes, superior e inferior^{5-8,10,16}.

Recientemente se han comenzado a utilizar cápsulas orales de TMF, cuya administración se basa en su ingestión supervisada de forma directa^{18,19}. La duración del procedimiento dependerá de la vía de administración¹ (entre 5 – 25 minutos).

La endoscopia digestiva alta se asocia con menores tasas de complicaciones, tales como perforación del tracto gastrointestinal superior o aspiración de materia fecal. Por lo general, sólo requiere una instilación y además se ve favorecida por la facilidad de preparación del paciente para someterse a dicho procedimiento⁶. Es técnicamente más fácil y proporciona una exposición más extensa del tracto gastrointestinal a la flora del donante, junto a una reducción de las molestias causadas al paciente, así como del coste. Como desventaja presenta dificultad en la infusión de la preparación si los pacientes tienen signos de disminución de la motilidad intestinal¹⁷.

La colonoscopia permite visualizar simultáneamente el colon, descartar otras enfermedades inflamatorias del intestino y determinar zonas exactas en las que instilar grandes cantidades de TMF.

El enema distal es más económico y menos invasivo que la colonoscopia⁴. Se asocia con posibles complicaciones tales como perforación del colon debido a un alto grado de inflamación del mismo y además requiere un mayor volumen de muestra. Puede ser realizado por una enfermera en un entorno comunitario mientras que la colonoscopia y la endoscopia superior requirieren de la participación de un especialista dentro del entorno hospitalario^{6,10}.

Volumen de la muestra a infundir

El volumen a infundir no se ha establecido, aunque se sugiere el uso de 25 – 50 mililitros (mL) cuando la administración se realice a través de una sonda nasogástrica o nasoduodenal y de 250 – 500 mL si es por colonoscopia o enema de retención¹².

A continuación, la Tabla 2 muestra las diferencias de volumen según la vía de administración.

Tabla 2. Volumen de muestra según lugar de infusión⁸

| Lugar | Estómago | Duodeno / yeyuno | Colon ascendente | Colon distal |
|---------------------------|---------------|------------------|------------------|----------------|
| Cantidad, g (r) | 25 (5 – 30) | 63 (10 – 150) | 93 (5 – 200) | 58 (5 – 150) |
| Suspensión, mL (r) | 68 (10 – 150) | 252 (60 – 500) | 281 (30 – 500) | 272 (10 – 500) |

g: gramos; mL: mililitros; r: rango.

Estado de desarrollo de la tecnología

En 1958 se publicó por primera vez información sobre el procedimiento de TMF y desde entonces se ha llevado a cabo en muchos países sin supervisión normativa porque no existían requisitos u orientaciones sobre la selección de donantes, las pruebas y métodos para la preparación de las heces y la realización del mismo¹².

En diciembre de 2011, una colaboración internacional de médicos de diversas instituciones y sociedades profesionales formó el grupo de trabajo de trasplante de microbiota fecal para elaborar directrices relativas a sus fundamentos, métodos y uso¹². El procedimiento siguió cobrando impulso, lo que llevó a algunos médicos y asociaciones profesionales a expresar la necesidad de crear una regulación del mismo. Finalmente, el *Center for Biologics Evaluation and Research* (CBER) para la evaluación e investigación biológica de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) definió el TMF como un producto biológico y un medicamento, decisión reafirmada en mayo de 2013 de forma que su uso pasó a estar regulado. Actualmente no está aprobado para ninguna enfermedad o propósito médico, a la espera de mayor investigación²⁰. Aunque no de forma

obligatoria, la FDA sugiere la presentación de una solicitud de investigación de “nuevo fármaco” cada vez que se quiera realizar un estudio sobre TMF. Dicho requisito complica la investigación, de forma que han aparecido publicaciones en las que se ofrece a los investigadores una guía para presentación de estos formularios^{21,22}. En abril de 2015 se publicó en Canadá un documento en el que se definía al TMF como un nuevo fármaco biológico, considerando esta tecnología aceptable sólo con fines de investigación y en el contexto de un estudio autorizado²³.

Difusión

Se desconoce la utilización del trasplante de microbiota fecal en los centros sanitarios españoles. Como ya se ha explicado previamente, el procedimiento se ofrece como parte de un ensayo clínico o con carácter excepcional a los pacientes que experimentan ICD en un pequeño número de centros de investigación y de la especialidad en Estados Unidos, Canadá, Australia, y Países Bajos. Se ha ralentizado su difusión en Estados Unidos debido a que el procedimiento está ahora sujeto a la supervisión reguladora de la FDA, que exige una mayor protocolización a los centros interesados en ofrecer dicho tratamiento²⁴.

Tecnologías alternativas

El tratamiento actual de *C. difficile* va a depender de la gravedad de la enfermedad:

- En **casos leves** puede bastar con la supresión del tratamiento antibiótico que esté tomando el paciente para conseguir su resolución.
- En **casos leves-moderados** el tratamiento consiste en la administración de metronidazol vía oral (500 mg/8 horas durante 10–14 días), presentando una alta eficacia y un bajo coste⁵⁻¹⁰.
- En episodios graves se recomienda la administración oral o por sonda nasogástrica de vancomicina (125 mg/6 horas durante 10–14 días). Si el episodio se complica se puede añadir metronidazol por vía parenteral (500 mg/8 horas)^{5-10,25,26}.

Tras el tratamiento inicial, hasta el 15–30 % de los pacientes presentan una recurrencia en los siguientes 3 meses. La recurrencia se define como un nuevo episodio de ICD dentro de las 12 semanas posteriores a la aparición de un episodio previo, cuyos síntomas se habían resuelto después de haber finalizado el tratamiento inicial antibiótico²⁶.

La primera recurrencia se trata con el mismo régimen farmacológico que el episodio inicial (metronidazol y/o vancomicina). Otras opciones de tratamiento son la administración de fidaxomicina, nitazoxanida o tolevamer. La fidaxomicina (200 mg/2 veces día durante 10 días) es un antibiótico macrocíclico oral con acción bactericida sobre *C. difficile* y presenta un efecto limitado sobre la microflora. La nitazoxanida bloquea el metabolismo anaeróbico al inhibir el crecimiento de *C. difficile* y ha demostrado ser tan eficaz como el metronidazol. El tolevamer, un polímero aniónico, se une a las toxinas A y B pudiendo ser utilizado para tratar los casos más leves de ICD. Sin embargo, su uso está asociado con un mayor riesgo de hipokalemia. Otras opciones de tratamiento que aún no han demostrado ser eficaces incluyen rifampicina, rifaximina, bacitracina, ácido fusídico y teicoplanina^{10,26}.

Para tratar una segunda recurrencia de ICD se puede usar vancomicina a dosis descendentes o pulsadas, pero hasta un 65 % de los pacientes desarrollan aún más recurrencia después de suspender el tratamiento con vancomicina.

Otros posibles tratamientos para la recurrencia de ICD incluyen vancomicina más probióticos (*Saccharomyces boulardii*), vancomicina más rifaximina, tigeciclina intravenosa, además de vancomicina oral, inmunoglobulina intravenosa combinada, anticuerpos monoclonales, antibióticos no absorbibles (bacitracina oral), aglutinantes de toxinas (colestiramina) y trasplante de la microbiota fecal^{5,7,26}.

Los pacientes con administración de antibióticos pueden no responder al tratamiento, con un mayor riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los fármacos y pudiendo experimentar reacciones alérgicas u otros efectos secundarios^{5,26}. Algunos presentan múltiples recurrencias, dando lugar a episodios repetidos de diarrea con largos cursos de tratamiento antibiótico, que perpetúan el riesgo de recurrencias repetidas. Entre el 40–45 % de pacientes tiene una segunda recidiva y, después de producirse 2 o 3 repeticiones, el 60–65 % de ellos presentan múltiples recurrencias^{1,8,25}.

En colitis por *C. difficile* con riesgo vital, el tratamiento de elección es la cirugía cuando hay signos de perforación intestinal, megacolon tóxico y sepsis severa a pesar del tratamiento antibiótico^{6,10,26}.

Tratamientos alternativos en desarrollo

Entre los métodos terapéuticos frente a infección por *C. difficile* que se están desarrollando cabe destacar, por una parte los destinados a facilitar el TMF basados en productos sintéticos que resuelvan los problemas técnicos y el rechazo social que este tipo de procedimiento puede generar y, por otro lado, productos destinados a evitar la infección, tales como vacunas y administración focalizada de probióticos (interfieren en la

germinación de las esporas de *C. difficile*, en el crecimiento vegetativo y en el daño epitelial producido por las toxinas). En la Tabla 3 se describen con más detalle los productos que actualmente están en desarrollo⁵.

| Tabla 3. Productos en desarrollo⁵ | | | |
|--|---|---|---|
| Compañía | Nombre del producto | Descripción del producto | Estado de desarrollo |
| Rebiotix, Inc. (Roseville, MN, EEUU) | <i>RBX2660 microbiota suspension</i> | Microbiota en suspensión vía enema lista para su uso | Estudios fase IIb |
| Pureflora, Inc. (San Francisco, CA, EEUU) | Desconocido | Dispositivo desechable de un solo uso que mantiene un sistema completamente cerrado desde la donación hasta la entrega | En desarrollo |
| Monarch Laboratories (Irvine, CA, EEUU) | Desconocido | Servicio de procesamiento y almacenaje de TMF autólogo | Desconocido |
| BTER (Biotherapeutics, Education and Research Foundation) | <i>Medical Microbiota™</i> | Producto de TMF con más patógenos diagnosticados y siguiendo las guías actuales de buenas prácticas en el procesado de aloinjertos | Desconocido |
| CIPAC Limited (Australia con subsidiarios en California) | <i>Full-Spectrum Microbiota™</i> | Polvo liofilizado que puede reconstituirse para uso por infusión rectal o encapsulado oral a corto o largo plazo | Desarrollando un programa de donación que de apoyo a su producción en la Universidad de Minnesota |
| Universidad de Guelph (Ontario, Canadá) | <i>Microbial Ecosystem Therapeutics RePOOPulate</i> | Mezcla fecal sintética con administración colonoscópica, basada en flora intestinal aislada de un donante sano. Sin olor ni apariencia fecal. | 2 pacientes tratados |
| Wellcome Trust Sanger Institute (Cambridge, RU) | Desconocido | Cápsulas de TMF | Estudio preclínico |
| Seres Health (Cambridge, MA, EEUU) | SER-109 | Terapéutica microbiana | Estudios en fase I/II, fase III en planteamiento |
| | SER-262 | Microbioma oral | Estudio preclínico |
| Viropharma, Inc (Exton, PA, EEUU) | VP202621 | Vacuna oral con esporas de CD no productoras de toxinas para prevenir la recurrencia de la infección. | En desarrollo |
| Merck Sharp & Dohme Corp. (Whitehouse Station, NJ, EEUU) | MK-3415A | Vacuna con combinación de anticuerpos frente a toxinas A y B de CD | Estudios fase III |
| Sanofi Pasteur (Lyon, Francia) | No descrito | Vacuna intramuscular para prevención o tratamiento de CD con toxinas A y B inactivadas | Estudios fase III NCT01887912 |

CD: *C. difficile*.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Tratamiento.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Ambulatorio y hospitalario.

Indicaciones

Infección recurrente por *C. difficile*.

C. difficile es una bacteria Gram positiva, anaeróbica, formadora de esporas^{5,6,25}, que vive sin causar daño en el intestino de aproximadamente el 5 % de la población sana³.

Fue aislada por primera vez en 1935, a partir de las heces de recién nacidos sanos, e identificada en 1978 como la causa principal de colitis pseudomembranosa. Se transmite entre los seres humanos vía fecal-oral, pudiendo existir en forma vegetativa o de esporas resistentes al calor, al ácido gástrico y a los desinfectantes usados para la limpieza de superficies hospitalarias⁶.

Estas bacterias producen dos tipos de toxinas, la enterotoxina (toxina A) y la citotoxina (toxina B). A principios del año 2000 se identificó una nueva cepa hipervirulenta llamada NAP1/BI/027, asociada a brotes de mayor morbilidad y mortalidad y que es productora de una toxina con mayor toxicidad conocida como toxina binaria⁶.

Cualquier factor asociado con la alteración de la microflora intestinal normal aumenta el riesgo de infección por *C. difficile*, siendo su principal factor etiológico el uso de antibióticos de amplio espectro o el empleo concomitante de varios. Los antibióticos suprimen la flora normal del colon, permitiendo la proliferación de *C. difficile* con la consecuente liberación posterior de las toxinas que causan la inflamación de la mucosa y el daño⁵⁻⁷.

Otros factores de riesgo reconocidos para la infección por *C. difficile* incluyen la edad avanzada, cirugía o manipulación gastrointestinal reciente, uso de fármacos inmunosupresores, tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, hospitalización prolongada mayor a 15 días, desnutrición, alimentación por sonda nasogástrica y presencia de enfermedad grave

subyacente o múltiples comorbilidades. Sin embargo, la respuesta inmune del huésped es el principal determinante del resultado después de la exposición al mismo^{5,6,9,26}.

Típicamente esta infección afecta a adultos de edad avanzada ingresados en hospitales o centros de cuidado de estancia prolongada, donde el uso de antibióticos es elevado y el medio ambiente está contaminado por las esporas de *C. difficile*. También se están dando casos de infección adquirida en la comunidad en pacientes sin exposición reciente a antibióticos y en personas jóvenes sin comorbilidades²⁷.

Sus manifestaciones clínicas pueden variar desde un estado de portador asintomático a infecciones leves con sintomatología como: diarrea acuosa, dolor abdominal, náuseas y deshidratación²⁸. En casos más graves, la infección puede causar diarrea con sangre y fiebre. En el 1 – 3 % de los casos puede conducir a colitis pseudomembranosa, sepsis, megacolon tóxico y perforación de colon, asociándose con una alta mortalidad. El riesgo de muerte aumenta en pacientes con múltiples comorbilidades⁵⁻⁸.

Su diagnóstico se basa en una combinación de hallazgos clínicos, confirmados por la evidencia microbiológica de *C. difficile* en heces o mediante colonoscopia y hallazgo histopatológico de colitis pseudomembranosa. El cultivo de heces es la prueba más sensible, aunque presenta un tiempo de respuesta lento. El inmunoensayo enzimático para la detección de toxinas actualmente es más utilizado debido a su facilidad de procesamiento, coste más bajo y corto tiempo de respuesta^{5,6,26}.

Número de pacientes

La infección por *C. difficile* es causa de al menos el 25 % de todos los casos de diarrea asociada a administración de antibióticos y representa casi todos los casos de colitis pseudomembranosa²⁸⁻³⁰. En los centros asistenciales, su incidencia y severidad está viéndose aumentada progresivamente³¹.

En los Estados Unidos, el número de pacientes dados de alta de los hospitales con ICD aumentó considerablemente entre los años 2000 y 2009, pasando de 139.000 a 336.600 casos³². En 2010, la incidencia anual de la ICD fue de 500.000 casos¹² y la mortalidad atribuida pasó de unas 3.000 muertes por año (1999 – 2000) a 14.000 (2006 – 2007), más del 90 % de ellas en personas con edad mayor o igual a 65 años^{5,6,9,25}.

En Canadá, según una encuesta nacional realizada por el Programa de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales, la incidencia global nacional de infección recurrente por *C. difficile*, asociada a la atención de la salud entre los años 2004 – 2005, fue de 4,5 casos por 1.000 admisiones de pacientes. El 22 % de los pacientes adultos con infección recurrente por *C. difficile*

desarrollaron complicaciones asociadas a la atención de salud y el 7,3 % tuvieron una consecuencia grave, sufriendo una recaída en el 9 %. Un 2 % de ellos fueron admitidos en la unidad de cuidados intensivos por complicaciones relacionadas con la infección y el 1 % se sometió a una colectomía. Se produjeron 31 muertes (2,1 %) directamente relacionadas con la ICD recurrente y 53 muertes (3,6 %) indirectamente relacionadas con la misma, dentro de un periodo de 30 días tras su aparición^{6,8}.

En Europa, la incidencia de ICD también se ha visto aumentada en los últimos 20 años. Una encuesta³³ de 97 hospitales en 34 países europeos informó que en pacientes hospitalizados había sido de 41/100.000 pacientes-días.

Según el estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España³⁴ desarrollado en mayo-junio de 2015, la infección por *C. difficile* supuso el 2,59 % de las infecciones nosocomiales, un 0,22 % más que en 2014 y un 1,17 % más que en 2013, según la misma fuente. En 2013 apareció por primera vez recogido como infección comunitaria³⁵, suponiendo un 0,33 %.

Justificación y objetivos

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta, prioriza y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y del personal sanitario.

Este informe de evaluación ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es el trasplante de microbiota fecal efectivo —en términos de resolución a corto y largo plazo— y seguro —en términos de aparición de eventos adversos y complicaciones— en el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridium difficile*?

Los objetivos específicos se centran en valorar la eficacia y seguridad del trasplante de microbiota fecal en el tratamiento de la infección recurrente por *C. difficile*.

Metodología

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA^a.

Búsqueda

Inicialmente se trataron de localizar y recuperar revisiones sistemáticas de la literatura, con o sin metaanálisis, e informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Además, se localizaron estudios de cualquier diseño con grupo control no contenidos en las revisiones sistemáticas seleccionadas. Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas hasta noviembre de 2015: *MedLine* a través de *OVID*, *EMBASE* y *Web of Science*. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*, INAHTA), en la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), en la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency*, EMA), en la *Food and Drug Administration* (FDA) y en el registro de ensayos clínicos norteamericano *ClinicalTrials.gov* (<http://clinicaltrial.gov/>).

Se realizó una revisión manual de los sitios web de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *The Emergency Care Research Institute* (ECRI) y el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

Las estrategias de búsqueda para las diferentes bases de datos referenciales se muestran en el Anexo 1.

^a Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:507-11.

Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

- **Población:** pacientes con infección recurrente por *Clostridium difficile*.
- **Intervención:** trasplante de microbiota fecal.
- **Comparación:** con comparador sin establecer el tipo.
- **Resultados:** efectividad, en términos de resolución a corto y largo plazo, y en seguridad, en términos de aparición de eventos adversos y complicaciones.

Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas.
- Estudios primarios sin comparador.
- *Abstracts* de congresos.
- Tamaños muestrales menores de 10.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.

Extracción de los datos

Toda la información fue extraída de los artículos seleccionados por dos revisores. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos y las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Entre las variables específicas se incluyeron indicadores de respuesta clínica como la resolución de los síntomas, recurrencia o evolución de la enfermedad, así como la frecuencia y severidad de reacciones adversas para la evaluación de la seguridad.

Evaluación de la calidad metodológica

Se realizó un análisis crítico de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la presente revisión. Para ello se utilizó la herramienta AMSTAR^{b, c} para evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas y metanálisis y las recomendaciones del grupo SIGN^d para estudios primarios comparativos. Para la evaluación del riesgo de sesgo se emplearon las recomendaciones de la Colaboración Cochrane^e y las del grupo SIGN^f para establecer el nivel de evidencia.

b Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:1013-20.

c Shea B y col. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS One.* 2007;2:e1350.

d Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Checklists [Internet]. Healthcare Improvement Scotland; 2014. [Acceso septiembre 2015]. URL: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

e Higgins JPT, Green S (editors). Assessing risk of bias in included studies. En: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. [Acceso septiembre 2015]. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>

f Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Annex B: Key to evidence statements and grades of recommendations. EN: *SIGN 50: a guideline developer's handbook*. Edinburgh:SIGN; 2014. SIGN publication no. 50.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Entre un total de 222 referencias, se identificaron 110 documentos sin duplicados. Se realizó una primera selección en base a título y resumen, descartándose inicialmente 71 documentos por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir alguno de los criterios de exclusión. De los 39 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 3 para su análisis. El diagrama de flujo se muestra en el Anexo 2.

Descripción y calidad de los artículos

De 3 documentos analizados, 1 fue un informe de síntesis³⁶, 1 revisión sistemática de la literatura³⁷ y un ensayo clínico aleatorizado³⁸.

Informe de síntesis

El instituto ECRI publicó un informe de síntesis³⁶ con fecha límite de búsqueda abril de 2015, donde se realizó una revisión estructurada de la literatura mediante la consulta de las siguientes bases de datos: Medline, Embase, *The Cochrane Library*, CINAHL y PubMed. Este documento recopiló artículos en los que se describiesen los resultados del trasplante de microbiota fecal como tratamiento de infección recurrente por *Clostridium difficile*. El resumen de sus principales resultados se presenta en la Tabla 4. Los autores concluyeron que el trasplante de microbiota fecal era efectivo resolviendo la sintomatología de la infección recurrente por CD tras la realización del procedimiento en la mayoría de los casos, y sólo un pequeño porcentaje de los casos necesitó repetirlo. A pesar de estos datos, no fue posible determinar un régimen terapéutico óptimo para el TMF debido a la variabilidad existente en su realización entre centros. Así mismo, tampoco se pudo determinar su efectividad comparada con otros tratamientos, ni su seguridad y efectividad comparadas según diferentes donantes y distintas vías de administración. En cuanto a los eventos adversos identificados, los más frecuentes fueron la presencia de diarrea, calambres abdominales, hinchazón y flatulencia.

Tabla 4. Resumen de la evidencia aportada en el informe de síntesis.³⁶

| Variables resultado | Evidencia científica | Conclusiones | Calidad de la evidencia (GRADE) |
|---|--|---|---------------------------------|
| Resolución de los síntomas de la infección | Eficacia del TMF: 17 series de casos y 5 estudios comparativos | El TMF es efectivo en la resolución de los síntomas para la mayoría de los casos después de 1 tratamiento y, en un pequeño porcentaje, después de repetirlo en varias ocasiones | Moderada |
| | TMF frente a vancomicina: 2 ECA | TMF es más efectivo que la vancomicina | Alta |
| | TMF frente a otro tratamiento: 0 estudios | No concluyente (sin evidencia disponible) | NP |
| | TMF por colonoscopia frente a TMF por sonda nasogástrica: 1 ECA | No concluyente: tamaño muestral demasiado pequeño | Muy baja |
| | TMF con donante individual frente a TMF con donante universal: 2 estudios comparativos | No concluyente: tamaño muestral demasiado pequeño | Muy baja |
| TMF utilizando una muestra fresca frente a TMF con muestra congelada: 2 estudios comparativos | No concluyente: tamaño muestral demasiado pequeño | Muy baja | |
| TMF: trasplante de microbiota fecal; ECA: ensayo clínico aleatorizado; NP: no procede. | | | |

Fuente: ECRI Institute. *Fecal microbiota transplantation for treating recurrent clostridium difficile infection*. Plymouth (PA): ECRI Institute. *Emerging technology evidence report*; 2015.

Revisiones sistemáticas

En el presente trabajo se incluyó una revisión sistemática³⁷ publicada en 2015, cuyo objetivo consistió en evaluar la efectividad, seguridad y aceptación del TMF en infección por *C. difficile* recurrente, refractaria e inicial, así como evaluar la posible diferencia de dicha efectividad en función a la vía de administración del trasplante. Esta revisión surge como parte del trabajo realizado por el *U.S. Department of Veterans Affairs Evidence-based Synthesis Program*. Para llevarla a cabo se realizó una búsqueda sistemática en Medline y *Cochrane Library* hasta enero de 2015. Se incluyeron 2 ECA, 28 series de casos y 5 estudios en los que se presentaba un único caso. Como criterios de selección determinaron la inclusión de estudios en los que se realizara TMF a pacientes adultos con infección por *C. difficile* inicial, recurrente o refractaria, definiendo cada una de estas posibles presentaciones de la siguiente forma:

- Infección inicial: primer episodio de infección por *C. difficile* en un sujeto en particular.
- Infección recurrente: episodio de infección por *C. difficile* que sucede después de la administración de un tratamiento que a priori sí obtuvo una respuesta favorable.
- Infección refractaria: episodio de infección por *C. difficile* que no ha mostrado respuesta alguna a tratamiento antibiótico previo.

La selección de artículos se hizo por pares. Los datos fueron extraídos de forma independiente por 2 revisores y después se solucionaron las posibles discrepancias por consenso o bien mediante la intervención de un tercer revisor.

La calidad metodológica de los estudios se evaluó por pares en el caso de los ECA utilizando la herramienta Cochrane para determinar el riesgo de sesgo. En el caso de las series de casos no se realizó una evaluación formal de la calidad ya que se consideraron estudios con un alto riesgo de sesgo por su propio diseño (independientemente de que estuvieran bien desarrollados).

Según la herramienta de calidad AMSTAR para revisiones sistemáticas, se trató de un artículo con una calidad alta. Se realizó sobre un tema claramente definido, con especificación de objetivo, criterios de inclusión y posibles resultados. La búsqueda se realizó en bases de datos adecuadas. La selección de artículos se hizo por pares independientes, al igual que su lectura crítica y la extracción de datos. Se ofrecieron datos sobre los artículos seleccionados (adecuados para responder a los objetivos

previstos). Se incluyó una valoración de calidad de los mismos, también realizada por pares independientes y se señaló la posibilidad de sesgo de publicación. Para mayor información sobre la evaluación de la calidad de la revisión consultar el Anexo 3. Como nivel de evidencia, siguiendo los criterios de SIGN, se le otorgó una puntuación de 2+ debido a que, a pesar de estar desarrollada con rigor, las conclusiones de la revisión sistemática estaban basadas en estudios que por su diseño (no presentan grupo control) podrían presentar un alto riesgo de sesgo.

En la mayoría de los casos de infección recurrente por *C. difficile*, la evidencia mostró que el TMF mejoraba los síntomas y presentaba muy pocos eventos adversos a corto plazo. En el caso de TMF en pacientes con infección inicial o recurrente, la evidencia encontrada resultó insuficiente. Basándose en estos resultados, los autores concluyeron que la evidencia sobre los efectos del tratamiento con TMF es insuficiente, no pudiendo establecer cómo puede afectar en los resultados las diferencias entre los donantes, los métodos de preparación de las muestras y las vías de administración del trasplante.

A continuación se muestran las características de los estudios incluidos en esta revisión, así como sus principales resultados (Tablas 5, 6 y 7).

**Tabla 5. Descripción de los estudios incluidos en la revisión sistemática³⁷
Características de la población**

| Autor, año | N | Características de la población | | |
|----------------------------------|----|-------------------------------------|---|--------------------------------|
| | | Edad m (a) | Recurrencias ICD, m (r) | Relación donante / paciente |
| Youngster, 2014 ³⁹ | 20 | 55 | 4,5 (2 – 16) | ND |
| van Nood, 2013 ⁴⁰ | 43 | 70 | 3 (1 – 5) | ND |
| Rubin, 2013 ⁴¹ | 74 | Mediana: 63 | ND | Cercano |
| Garborg, 2010 ⁴² | 40 | 75 | ND | Cercano |
| MacConnachie, 2009 ⁴³ | 15 | 82 | 4 (3 – 7) | Relacionado |
| Aas, 2003 ⁴⁴ | 18 | 73 | 3,6 (2 – 7) | Conviviente |
| Khan, 2014 ⁴⁵ | 20 | 66 | 5,1 | Relacionado/ no relacionado |
| Cammarota, 2014 ⁴⁶ | 3 | 67 | (1 – 5) | Relacionado/ no relacionado |
| Pathak, 2013 ⁹ | 12 | 72 | ND | Familiar |
| Patel, 2013 ²⁴ | 31 | 61 | 4 (2 – 7) | Familiar/amigo |
| Hamilton, 2012 ⁴⁷ | 43 | 59 | 5,9 | Familiar/voluntario |
| Kelly, 2012 ⁴⁸ | 26 | 59 | ≥ 3 | Familiar/amigo |
| Mattila, 2012 ⁴⁹ | 70 | 73 | 3,5 (1 – 12) | Familiar/voluntario |
| Mellow, 2011 ⁵⁰ | 13 | 67 | 4 (3 – 7) | Elección personal |
| Rohlke, 2010 ⁵¹ | 19 | 49 | ND | Familiar |
| Yoon, 2010 ⁵² | 12 | 66 | ND | Familiar |
| Emanuelsson, 2014 ³⁰ | 23 | 67 | 3 (1 – 5) | Familiar/amigo |
| Silverman, 2010 ⁵³ | 7 | 72 | ND | Familiar |
| Gustafsson, 1999 ⁵⁴ | 6 | 61 | ND | ND |
| Paterson, 1994 ⁵⁵ | 7 | 56 | 3 (1 – 4) | Familiar |
| Tvede, 1989 ⁵⁶ | 2 | 60 | 3 (2 – 4) | Familiar |
| Dutta, 2014 ⁵⁷ | 27 | 65 | 4,6 (3 – 5) | Familiar |
| Youngster, 2014 ¹⁸ | 20 | 60 (recurrente) 72 (refractaria) | 2 (1 – 5) recurrente 3 (1 – 5) refractaria | ND |
| Zainah, 2015 ⁵⁸ | 14 | 74 (refractaria) 72 (inicial) | 3,3 (2 – 5) refractaria 0 inicial | Familiar/sin relación |
| Weingarden, 2013 ⁵⁹ | 4 | 73 | ND | ND |
| Lee, 2014 ²⁹ | 94 | 72 | 2,1 | ND |
| Bowden, 1981 ⁶⁰ | 16 | 59 | ND | Familiar/voluntario |
| Eiseman, 1958 ⁶¹ | 4 | 52 (refractaria) 68 (inicial) | ND | ND |

N: tamaño muestral; m: media; a: años; r: rango; ICD: infección por *C. difficile*; ND: no descrito.

**Tabla 6. Descripción de los estudios incluidos en la revisión sistemática³⁷
Características de la intervención**

| Autor, año | Donantes | | Vía administración de TMF | | | Seguimiento media (r) |
|----------------------------------|----------|--------------------|---------------------------|--------------------|-------------|-----------------------|
| | N | Volumen muestra cc | Sonda ng N (%) | Colonoscopia N (%) | Enema N (%) | |
| Youngster, 2014 ³⁹ | 10 | 340 | 10 (50) | 10 (50) | 0 | 6 m |
| van Nood, 2013 ⁴⁰ | 15 | 500 | 16 (37,2) | 0 | 0 | 10 s |
| Rubin, 2013 ⁴¹ | ND | 25 | 74 (100) | 0 | 0 | 60 d |
| Garborg, 2010 ⁴² | ND | 200 | 40 (100) | 0 | 0 | 80 d |
| MacConnachie, 2009 ⁴³ | ND | 30 | 15 (100) | 0 | 0 | 16 s (4 – 24) |
| Aas, 2003 ⁴⁴ | 19 | 25 | 18 (100) | 0 | 0 | 90 d |
| Khan, 2014 ⁴⁵ | 20 | ND | 0 | 20 (100) | 0 | 6 m |
| Cammarota, 2014 ⁴⁶ | 3 | 250 – 500 | 0 | 3 (100) | 0 | 4 – 5 m |
| Pathak, 2013 ⁹ | 12 | 400 – 500 | 0 | 11 (91,6) | 0 | 2 – 29 m |
| Patel, 2013 ²⁴ | 33 | ND | 0 | 31 (100) | 0 | 1s – 1 a |
| Hamilton, 2012 ⁴⁷ | 12 | 220 – ≥ 240 | 0 | 43 (100) | 0 | 2 m |
| Kelly, 2012 ⁴⁸ | 26 | 500 – 960 | 0 | 26 (100) | 0 | 11 m (2 – 30) |
| Mattila, 2012 ⁴⁹ | 62 | 100 | 0 | 70 (100) | 0 | 12 m |
| Mellow, 2011 ⁵⁰ | ND | 300 – 600 | 0 | 13 (100) | 0 | 5 m (1 – 10) |
| Rohlke, 2010 ⁵¹ | 19 | ND | 0 | 19 (100) | 0 | 27 m (6 m – 5 a) |
| Yoon, 2010 ⁵² | 12 | 240 – 400 | 0 | 12 (100) | 0 | 3 s – 8 a |
| Emanuelsson, 2014 ³⁰ | ND | ND | 0 | 0 | 23 (100) | 18 m (0 – 21) |
| Silverman, 2010 ⁵³ | 7 | 250 | 0 | 0 | 7 (100) | 8,6 m (4 – 14) |
| Gustafsson, 1999 ⁵⁴ | 1 | ND | 0 | 0 | 6 (100) | 18 m |
| Paterson, 1994 ⁵⁵ | ND | ND | 0 | 0 | 7 (100) | ND |
| Tvede, 1989 ⁵⁶ | 2 | ND | 0 | 0 | 2 (100) | 12 m |
| Dutta, 2014 ⁵⁷ | 27 | 340 | 27 (100) | 0 | 0 | 21 m (10 – 34) |
| Youngster, 2014 ¹⁸ | 7 | Media 48 g | 20 (100)* | 0 | 0 | 6 m |
| Zainah, 2015 ⁵⁸ | ND | 120 – 180 | 14 (100) | 0 | 0 | 100 d |
| Weingarden, 2013 ⁵⁹ | 1 | 250 | 0 | 4 (100) | 0 | > 12 m |
| Lee, 2014 ²⁹ | ND | 100 | 0 | 0 | 94 (100) | 6 – 24 m |
| Bowden, 1981 ⁶⁰ | ND | ND | 0 | 0 | 16 (100) | ND |
| Eiseman, 1958 ⁶¹ | ND | ND | 0 | 0 | 4 (100) | 2 – 10 d |

N: tamaño muestral; cc: centímetros cúbicos; r: rango; ND: no descrito; m: meses; s: semanas; d: días; a: años.

*: administración del TMF en forma de cápsulas orales.

**Tabla 7. Descripción de los estudios incluidos en la revisión sistemática³⁷
Principales resultados del TMF**

| Vía de administración del TMF | Nº estudios | Nº pacientes | Resolución sin recurrencia | | Tasa de resolución (IC 95 %) | Recurrencia m (r) | Mortalidad (todas las causas) |
|---|-------------|--------------|----------------------------|---------------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| | | | ≤ 3 meses | > 3 meses | | | |
| Infección recurrente por <i>C. difficile</i> | | | | | | | |
| Sonda nasogástrica | 6* | 171 | 77 (60 – 83) | ND | 0,77 (0,7 – 0,83) | 14 (0 – 27) | 4 (0 – 13) |
| Colonoscopia | 10† | 237 | 90 (73 – 100) | 90 (83 – 95) | 0,89 (0,82 – 0,93) | 10 (0 – 14) | 11 (0 – 25) |
| Enema | 5‡ | 45 | 78 (50 – 100) | 89 (80 – 100) | 0,74 (0,56 – 0,96) | 3 (0 – 4) | 0 |
| Sonda nasogástrica y colonoscopia | 1 | 27 | ND | ND | 0,98 (0,77 – 1) | ND | ND |
| Infección refractaria de <i>C. difficile</i> | | | | | | | |
| Colonoscopia | 2 | 5 | 2 | 1 | ND | 4¶ | 0 |
| Infección inicial de <i>C. difficile</i> | | | | | | | |
| Enema | 1 | 1 | 1# | 0 | ND | ND | ND |

*: para la variable resolución se utilizaron 6 estudios, para la recurrencia 4 y para la mortalidad 5.

†: para la variable resolución antes o a los tres meses de seguimiento se utilizaron 10 estudios, en caso de ser de más de tres meses se emplearon 4, para la recurrencia 8 y para la mortalidad 6.

‡: para la variable resolución antes o a los tres meses de seguimiento se utilizaron 5 estudios, en caso de ser de más de tres meses se emplearon 3, para la recurrencia 4 y para la mortalidad 1.

#: el seguimiento del paciente duró cinco días.

¶: a tres de los 4 pacientes con recurrencias se les administró antibióticos y en dos ocasiones se les administró un segundo TMF.

Nº: número; m: media; r: rango; IC: intervalo de confianza.

Ensayo clínico aleatorizado

Descripción de la población

El ECA³⁸ analizado consistió en un estudio prospectivo abierto (no ciego), cuyo objetivo fue comparar el TMF por vía colonoscópica con la administración de vancomicina vía oral.

La población del estudio estuvo formada por 39 pacientes, cuyos criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Presentar infección recurrente de *C. difficile* tras la administración de 1 o más ciclos antibióticos (al menos 10 días con vancomicina o con metronidazol a dosis de 500 mg/3 veces al día).
- Tener al menos 18 años de edad.
- Tener una esperanza de vida igual o superior a 3 meses.
- Poder ser sometido a una colonoscopia (independientemente del tipo de tratamiento que fuese a recibir, con el fin de garantizar la homogeneidad entre ambos grupos analizados).

La infección recurrente por *C. difficile* se definió como diarrea, con al menos 3 deposiciones líquidas al día durante 2 o más días consecutivos o bien 8 deposiciones en 48 horas, y positividad en heces a la toxina de *C. difficile* durante las 10 semanas siguientes a la administración de tratamiento antibiótico.

Como criterios de exclusión se contemplaron la presencia de infección por VIH, la administración prolongada de esteroides, embarazo, administración de antibióticos diferentes a metronidazol, administración de vancomicina o fidaxomicina al inicio del estudio, estancia en una unidad de cuidados intensivos, necesidad de administración de fármacos vasoactivos y presencia de otras causas infecciosas de diarrea.

La edad media de los pacientes fue de 73 años, con un 58,9 % de mujeres y un 41 % de hombres. Las principales características demográficas y clínicas de la población se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8. Principales características de la población incluida en el ECA³⁸

| Características | | TMF | Vancomicina | p |
|--|-----------|--------------|--------------|--------|
| Edad (años) | | 71 (29 – 89) | 75 (49 – 93) | 0,4568 |
| M (r) | | | | |
| Sexo | Femenino | 12 (60) | 11 (58) | 1 |
| | Masculino | 8 (40) | 8 (42,1) | ND |
| Nº de recurrencias previas | | | | |
| Mediana (r) | | 3 (3 – 5) | 3 (1 – 4) | 0,3545 |
| Tratamiento previo con vancomicina | | | | |
| N (%) | | 19 (95) | 16 (84) | 0,3416 |
| Uso de antibióticos antes de la infección por CD | | | | |
| N (%) | | 20 (100) | 19 (100) | 1 |
| Infección nosocomial por CD | | | | |
| N (%) | | 10 (50) | 14 (74) | 0,1908 |
| Frecuencia de deposición en 24 horas | | | | |
| N (r) | | 6 (2 – 15) | 6 (2 – 12) | 0,5539 |

TMF: trasplante fecal de microbiota; M: media; r: rango; N: número; ND: no descrito; CD: *Clostridium difficile*.

Descripción de la intervención

Como ya se ha descrito previamente, el ECA³⁸ analizado incluyó un grupo de estudio al que se le realizó un TMF por vía colonoscópica y un grupo de control al que se le administró tratamiento durante al menos 3 semanas. Dicho tratamiento consistió en vancomicina vía oral durante 10 días (125 mg/4 veces día), seguido de un tratamiento en pulsos de 125 – 500 mg/día de vancomicina durante 2 – 3 días hasta completar las 3 semanas.

Selección de los donantes

Para el tratamiento del grupo de estudio (grupo tratado con TMF) se incluyó un total de 18 donantes (18 donantes / 20 pacientes). Los autores del estudio establecieron que se tratara de voluntarios sanos menores de 50 años, preferentemente convivientes o con una estrecha relación con el paciente. Una vez presentados los voluntarios, se les pasó un cuestionario sobre su historia clínica, estilo de vida y posibles factores de riesgo de enfermedades transmisibles. Entre los criterios de exclusión determinados, se incluyeron los siguientes: uso de antibióticos en los 6 meses previos a la donación, presencia de síntomas clínicos intestinales significativos debidos a otras enfermedades intestinales, estilo de vida asociado a un mayor riesgo de contraer enfermedades infecciosas, consumo de drogas excretadas por vía fecal con riesgo para el receptor, haber realizado algún viaje a zonas tropicales en los últimos 3 meses, tener nuevas parejas sexuales en los últimos 6 meses, presentar un accidente reciente con aguja punzante (sin especificar el tiempo), recepción de una transfusión sanguínea previa, tener tatuajes corporales,

enfermedad intestinal o complicaciones, enfermedad sistémica como por ejemplo diabetes o patología neurológica e historia familiar de cáncer gastrointestinal o de enfermedad inflamatoria intestinal.

Una vez superado el cuestionario, se les realizó un examen fecal y un análisis sanguíneo. Con el análisis de las heces se pretendía identificar *C. difficile* (cultivo y toxina), bacterias entéricas, protozoos y helmintos intestinales, enterococos resistentes a vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y bacterias gram negativas multirresistentes. En el análisis de sangre se buscaban anticuerpos frente a VIH tipo 1 y 2, Hepatitis A, B y C, Virus Epstein-Barr, *Treponema pallidum*, *Strongyloides stercoralis* y *Entamoeba histolytica*, así como hacer un recuento de células sanguíneas y estudiar los valores de transaminasa, proteína C reactiva, albúmina y creatinina.

Finalmente, antes de la donación se les realizaba otro cuestionario para identificar cualquier enfermedad gastrointestinal aguda que pudiera haber sido contraída recientemente o bien cualquier situación que pudiera suponer un riesgo para el paciente.

Trasplante de microbiota fecal

El mismo día que se planificaba la infusión de heces en el paciente se llevaba a cabo la recogida de la muestra por parte del donante, garantizando su transporte rápido al hospital donde era preparada en el laboratorio de microbiología mediante su dilución en 500 mL de suelo salino al 0,9 %. Tras la mezcla se retiraba el sobrenadante tirándolo a un contenedor estéril y se procedía a la infusión de la solución antes de que transcurrieran 6 horas después de la donación. La media de tiempo transcurrido entre la donación y la infusión fue de 3,8 horas, con una desviación estándar (DE) de $\pm 0,8$ horas.

Por su parte, antes de recibir la infusión, el paciente era tratado con un ciclo corto de vancomicina vía oral (125 mg/3 veces día) y se le realizaba una limpieza intestinal con 4 litros de macrogol (SELG ESSE) en los últimos 1 o 2 días de tratamiento antibiótico. La infusión se realizaba durante la realización de una colonoscopia, utilizando jeringas de 50 mL de capacidad rellenas de la solución preparada (cantidad media de muestra infundida 152 gramos; DE ± 32 gramos). Para ello se colocaba al paciente sobre su lado derecho, postura que debía mantener durante la intervención (con una duración aproximada de 10 minutos) y hasta una hora después, con el objetivo de facilitar la permanencia del material infundido en el colon proximal el mayor tiempo posible.

Durante la inserción y retirada del colonoscopio, el endoscopista podía hacer un juicio clínico de las condiciones inflamatorias de la mucosa colónica y diagnosticar cualquier patología adicional durante el procedimiento.

Durante todo el proceso el paciente permanecía monitorizado y dicha monitorización se mantenía hasta 2 horas después en la sala de recuperación del centro de endoscopia.

En caso de recurrencia durante la primera semana tras el trasplante se procedía a la infusión de un segundo TMF. Después de los dos primeros pacientes incluidos en el grupo tratado con TMF, se cambió el protocolo de actuación en aquellos que presentaran colitis pseudomembranosa, de forma que dichos pacientes recibieran infusiones repetidas cada 3 días hasta la resolución de la colitis. En ellos se administró una dieta restringida y se les realizó preparación para colonoscopia utilizando 2 L de preparado intestinal.

El número de infusiones recibidas fue de 1 en todos los pacientes que no presentaban colitis pseudomembranosa (13 / 20 pacientes), mientras que los 7 pacientes que sí la presentaban recibieron entre 1 y 4 infusiones (1 infusión / 1 paciente, 2 infusiones/4 pacientes, 3 infusiones / 1 paciente y 4 infusiones / 1 paciente).

En la tabla 9 se presenta la línea temporal de ambos tratamientos tras la aleatorización de los pacientes.

Tabla 9. Línea temporal de los tratamientos recibidos en ambos grupos³⁸

| Intervención | 1 - 3 º d | | 4º d | 5º d | 6º d | 7º d | 8º d | 9º d | 10º d | 11º d - 3 s |
|--------------|-----------|----------|----------|------|---|------|------|------|-------|--------------|
| TMF | V | V, LI | V, LI | TMF | Nuevo TMF cada 3 días en pacientes con colitis pseudomembranosa | | | | | |
| Vancomicina | V | | | | | | | | | V en pulsos. |

d: día; s: semana; TMF: trasplante de microbiota fecal; V: 125 mg de vancomicina vía oral 4 veces al día; LI: lavado intestinal; V en pulsos: entre 125 - 500 mg de vancomicina cada 2 - 3 días.

El seguimiento del estudio tuvo una duración de 10 semanas tras la finalización del tratamiento y consistió en:

- Seguimiento estrecho y autocumplimentación de un diario de deposiciones por parte del paciente o de algún miembro de su familia durante los días posteriores al tratamiento.
- Preguntas sobre frecuencia y consistencia de las deposiciones, uso de medicación y aparición de eventos adversos en los siguientes 7 días tras la finalización del tratamiento y en las semanas 2 - 10 después de la finalización del mismo. En el caso de los pacientes tratados con vancomicina, estas preguntas fueron realizadas el día 14 del tratamiento.
- En las semanas 5 y 10, y en cualquier momento en el que apareciera diarrea, se realizaron pruebas de identificación de toxina de *C. difficile* en heces con el kit *Premier Toxins A&B* (*Liaison C. difficile GDH-Toxim A/B. DiaSorin Inc., Stilwater, MN, EEUU*).

Descripción de las medidas de resultado

Entre las variables resultado los autores determinaron:

- La resolución de la diarrea asociada a *C. difficile* 10 semanas después de la finalización del tratamiento. La curación de la infección se definió como la desaparición de la diarrea, o bien la persistencia de la misma pero explicable por otras causas, con dos pruebas fecales negativas a toxina de *C. difficile*.
- Negatividad a toxina de *C. difficile* sin infección recurrente tras 5 y 10 semanas después de la finalización del tratamiento. La recurrencia de la infección tras tratamiento se definió como la aparición de diarrea inexplicable por otras causas (al menos 3 pérdidas o deposiciones acuosas al día durante 2 o más días consecutivos o al menos 8 deposiciones en 48 horas), con o sin positividad a la toxina transcurridas 10 semanas.

Descripción de la calidad

El ECA analizado se valoró como de calidad alta (ver Anexo 3, plantilla de lectura crítica del SIGN), siendo el sesgo de realización y detección el más posible debido a la ausencia de enmascaramiento sobre el tipo de intervención al que eran sometidos los pacientes, tanto para los profesionales que proporcionaron la asistencia sanitaria como para los evaluadores de la variable de resultado. Debido al tipo de intervención estudiada, no se consideró que este riesgo de sesgo disminuyese la calidad del ECA, manteniéndose por tanto en calidad alta.

Sesgo de selección

La asignación al grupo experimental fue aleatoria y estratificada. Esto, junto con los criterios de inclusión y exclusión que dificultan la variabilidad, garantizaron un número y características similares de pacientes en los diferentes grupos. Además se explicitaron la ausencia de diferencias significativas en cuanto a factores demográficos y pronósticos.

Sesgo de realización y detección

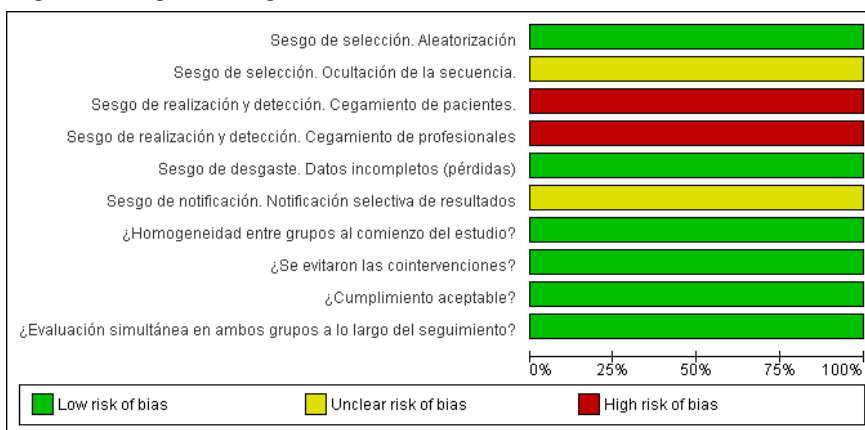
Como ya se ha dicho, no existió enmascaramiento para los profesionales ni para los pacientes dada la naturaleza de la intervención. En cuanto a las cointervenciones realizadas a lo largo del seguimiento, no se consideraron un riesgo para la calidad del estudio.

Sesgo de desgaste

El estudio presentó 3 pérdidas de pacientes, todas ellas pertenecientes al grupo control, quedando descritas en el documento y haciendo un análisis por intención de tratar.

En la figura 1 se muestra un resumen del porcentaje de riesgo de cada uno de los sesgos que se consideraron en el presente trabajo según la Colaboración Cochrane.

Figura 1. Riesgos de sesgo del ECA analizado³⁸



Principales resultados

Los principales resultados hallados en el ECA analizado³⁸ fueron:

- Resolución de la infección sin recurrencias: El TMF presentó una tasa de remisión de la infección mayor que la conseguida por el tratamiento con vancomicina (90 % de los pacientes tratados con TMF frente al 26 % de los tratados con vancomicina; $p < 0,0001$), con una *odds ratio* de 25,2 (IC al 95 % 1,2 – 502,3).
 - Pacientes tratados con TMF: 80 % con resolución sin recurrencia (18/20 pacientes), de los que el 65 % presentaban colitis pseudomembranosa.
 - Pacientes tratados con vancomicina: 26 % con resolución sin recurrencia (5/19 pacientes con toxina negativa tras la administración de 1 – 3 ciclos de antibioterapia).
- Recurrencias de la infección tras la finalización del tratamiento:
 - Pacientes tratados con TMF: 2 pacientes tratados con TMF y que presentaban colitis pseudomembranosa

- presentaron recurrencias antes de la modificación del protocolo de actuación en el que se administraba el TMF cada 3 días.
- Pacientes tratados con vancomicina: 14 pacientes de este grupo presentaron recurrencias, con un tiempo medio transcurrido entre la administración del tratamiento y la aparición de la recurrencia de 10 días, con un rango que osciló entre los 4 – 21 días.
 - Negatividad de la toxina de *C. difficile* en heces: en el caso de los 18 pacientes tratados con TMF en los que se consiguió la remisión de la enfermedad, la negatividad de la toxina en heces se obtuvo a las 5 semanas y se confirmó a las 10 semanas de nuevo. En el grupo de pacientes tratados con vancomicina, la negatividad se obtuvo a las 5 semanas en 3 de los 19 casos y a las 10 semanas en otros 5.
 - Mortalidad: se describieron 7 defunciones.
 - Mortalidad debida a complicaciones de la infección por *C. difficile*: 2 pacientes tratados con TMF.
 - Mortalidad por causas no relacionadas con el tratamiento: 2 pacientes por infarto agudo de miocardio (1 tratado con TMF y 1 tratado con vancomicina) y 1 por complicaciones asociadas a cáncer de próstata (1 paciente tratado con vancomicina).

Mortalidad por causas desconocidas: 2 pacientes pertenecientes al grupo tratado con vancomicina.

Riesgos y Seguridad

En el ECA analizado³⁸ no se identificó ningún evento adverso relacionado con el tratamiento con vancomicina. En relación al tratamiento con TMF, las complicaciones descritas fueron menores, entre ellas:

- Diarrea inmediatamente después de la infusión en 19 pacientes de los 20 tratados en este grupo (94 % de los pacientes).
- Hinchazón y calambres abdominales con resolución a las 12 horas de la realización del TMF en 12 de los 20 pacientes tratados en este grupo (60 %).

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

El informe de síntesis³⁶ incluido en la presente revisión aportaba datos sobre los costes asociados a la realización de las pruebas diagnósticas previas (de sangre y heces) que deben ser realizadas al donante, a la preparación de la muestra fecal y a la vía de administración del trasplante. El valor de todos los costes vino expresado en dólares con valor del año 2015. Para facilitar la comprensión se realizó el cambio a euros aplicando el tipo de cambio oficial en octubre de 2015 extraído del Banco de España que fue de 1 EURO (€) = 1,1153 dólares (\$).

Si este se realiza a través de un enema de retención, los costes se estiman en unos 1.672,9 € (1.500 \$). Si el procedimiento se lleva a cabo mediante colonoscopia, el coste podría incrementarse en unos 4.137,7 € más (3.710 \$), estimándose el procedimiento en unos 4.461,2 – 5.576,5 € (4.000 – 5.000 \$). Al comparar el TMF con la administración repetida de ciclos antibióticos para el tratamiento de la infección recurrente por CD, parece que el primero podría resultar más económico, salvo en el caso del metronidazol si este resultase efectivo. En la tabla 10 se muestran los costes asociados al tratamiento de la infección recurrente por CD mediante administración de fármacos.

Tabla 10. Costes asociados al tratamiento antibiótico de la infección recurrente por CD³⁶

| Tratamiento antibiótico | Coste por ciclo de 10 días |
|---|--------------------------------|
| Fidaxomicina: 200 mg/12 horas | 3.122,8 € (2.800 \$) |
| Metronidazol: 500 mg/8 horas | 24,5 € (22 \$) |
| Vancomicina: 125 mg orales/6 horas | 758,4 € (680 \$) |
| Vancomicina: 125 mg iv preparada para administración oral | 111,5 – 446,1 € (100 – 400 \$) |

mg: miligramos; iv: intravenoso; \$: dólares; €: euros, con cálculo de su equivalencia aplicando el tipo de cambio oficial de octubre 2015.

Fuente: ECRI Institute. *Fecal microbiota transplantation for treating recurrent clostridium difficile infection. Plymouth (PA): ECRI Institute. Emerging technology evidence report; 2015.*

Estudios de evaluación económica

En el informe de síntesis analizado³⁶ se incluyeron dos estudios de coste-efectividad del TMF en los que se construyó un modelo de decisión.

En uno de ellos⁶² se utilizaron los valores obtenidos de la literatura publicada para estimar el coste-efectividad del TMF comparado con la administración de vancomicina, calculando para ello los años de vida

ajustados por calidad (AVAC). El análisis mostró que el TMF era menos caro y más efectivo si las tasas de curación para TMF y vancomicina eran $\geq 70\%$ y $< 91\%$ y si el coste del TMF era $< 3.206 \$$ (3.575,65 €). Estos datos sugerían que el TMF en el manejo de la infección recurrente por CD podría ser una intervención coste-efectiva.

En el otro estudio⁶³, el modelo de decisión comparaba el coste-efectividad de cuatro estrategias terapéuticas diferentes: metronidazol, vancomicina, fidaxomicina y TMF. Los investigadores establecieron un umbral de disponibilidad a pagar de 50.000 \$ por AVAC y encontraron que el TMF por vía colonoscópica administrado como tratamiento inicial de la infección recurrente por CD era la estrategia más coste-efectiva, con una tasa incremental de 18.977,95 € (17.016 \$) relativa a la vancomicina oral. En aquellos lugares donde el TMF no estaba disponible, los autores concluyeron que la estrategia inicial de tratamiento más coste efectiva era la administración de vancomicina.

Estudios en marcha

Fecal microbiota transplantation (FMT) for recurrent or refractory *C. difficile* infection (CDI) in pediatric and young adult patients.

NCT02134392.

Estudio fase I sobre la realización del trasplante de microbiota fecal, con el objetivo primario de establecer la tasa de curación de la infección por *C. difficile* en población pediátrica. Las variables de resultado son resolución de la infección a los 6 meses del trasplante y aparición de eventos adversos.

Fecha de comienzo del estudio: diciembre de 2013.

Fecha estimada de finalización del estudio: diciembre de 2016.

Estado actual: reclutando pacientes.

A comparison of efficacy of fresh versus frozen donor stool for fecal microbial transplant in children with recurrent *C. difficile* infections.

NCT02423967.

Estudio fase I sobre la realización del trasplante de microbiota fecal, con el objetivo primario de evaluar si las muestras fecales congeladas procedentes de donantes anónimos pueden ser tan efectivas como las frescas procedentes de los padres de los pacientes cuando el trasplante se utiliza para la erradicación de la infección recurrente por *C. difficile* en niños. Las variables primarias de resultado son la erradicación del *C. difficile* y el porcentaje de pacientes con toxina negativa en heces tras la administración del trasplante al mes.

Fecha de comienzo del estudio: abril de 2015.

Fecha estimada de finalización del estudio: abril de 2016.

Estado actual: reclutando pacientes.

Fecal microbiota transplantation versus standard medical therapy for initial treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection.

NCT02255305.

Estudio fase II sobre la realización del trasplante de microbiota fecal, con el objetivo primario de determinar la eficacia y seguridad del trasplante como tratamiento de la primera recurrencia de la infección por *C. difficile*

en comparación con el tratamiento farmacológico estándar. Las variables de resultado son resolución clínica de la diarrea a los 90 días, tiempo para la resolución clínica de los síntomas a los 6 meses, duración de la estancia hospitalaria, reingresos y mortalidad.

Fecha de comienzo del estudio: enero de 2015.

Fecha estimada de finalización del estudio: diciembre de 2018.

Estado actual: reclutando pacientes.

A prospective open-labelled multi-centre trial of frozen and thawed fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection.

NCT02394275.

Estudio fase II sobre la realización del trasplante de microbiota fecal, con el objetivo primario de estudiar los resultados en pacientes con infección recurrente por *C. difficile* tratados con trasplante de heces congeladas. Las variables primarias de resultado son tasa de curación de la infección por *C. difficile* tras el TMF a las 13 semanas y la seguridad del mismo mediante la aparición de cualquier evento adverso.

Fecha de comienzo del estudio: marzo de 2015.

Fecha estimada de finalización del estudio: mayo de 2025.

Estado actual: reclutando pacientes.

Placebo controlled study of fecal microbiota transplant (FMT) for a second episode of C. difficile infection in adults using a frozen encapsulated inoculum.

NCT02343328.

Estudio fase I con el objetivo primario de comparar la efectividad del trasplante de microbiota fecal en cápsulas comparado con placebo (en cápsulas) en sujetos con 2 episodios previos de infección por *C. difficile*. Las variables primarias de resultado son resolución de la diarrea y de los síntomas asociados a la infección por *C. difficile* y/o la no repetición del cuadro a las 8 semanas del tratamiento.

Fecha de comienzo del estudio: enero de 2015.

Fecha estimada de finalización del estudio: febrero de 2017.

Estado actual: reclutando pacientes.

A randomized, placebo-controlled pilot trial to administer fecal microbial therapy (stool transplant) or placebo in children ages 8 to 18 with recurrent C. difficile infection.

NCT01972334.

Estudio fase II con el objetivo primario de evaluar la eficacia y seguridad del trasplante de microbiota fecal en niños para la prevención de la recurrencia de la infección por *C. difficile*. Las variables de resultado son tiempo transcurrido hasta la recurrencia de la infección y seguridad del TMF en relación a la aparición de eventos adversos relacionados con el procedimiento a los 12 meses de llevarlo a cabo.

Fecha de comienzo del estudio: octubre de 2013.

Fecha estimada de finalización del estudio: diciembre de 2016.

Estado actual: reclutando pacientes.

Fecal microbiota transplantation (FMT) for moderate to severe Clostridium difficile infection (DCI): a randomised study with concurrent stool microbiota assessment (FMT-CDI-RCT Study).

NCT02570477.

Estudio con el objetivo primario de investigar la eficacia del TMF como tratamiento de primera línea en pacientes con infección grave por *C. difficile* frente a la administración de vancomicina, así como evaluar los cambios en la microbiota fecal tras la realización de este procedimiento. Las variables de resultado son número de pacientes sin reaparición de la enfermedad después de 10 semanas del comienzo del tratamiento, mortalidad y tasa de colectomía a los 30 días, duración de la estancia hospitalaria y cambios en la microbiota fecal tras la realización del trasplante medidos mediante pirosecuenciación.

Fecha de comienzo del estudio: septiembre de 2014.

Fecha estimada de finalización del estudio: agosto de 2016.

Estado actual: reclutando pacientes.

Discusión

El *C. difficile* es causa de al menos el 25 % de todos los procesos diarreicos asociados a la administración de antibióticos y representa casi todos los casos de colitis pseudomembranosa.

En los centros asistenciales, la infección por *C. difficile* está aumentando en incidencia y severidad, llegando a constituir un problema de salud pública fuera de estos centros. Se están observando cada vez más brotes, con mayor severidad y recurrencia, así como implicación de nuevas cepas en su desarrollo de mayor virulencia. La enfermedad que causa es cada vez de mayor morbi-mortalidad, afectando a colectivos antes considerados de bajo riesgo como jóvenes sin comorbilidades, ni antecedentes de uso de antibiótico o contacto con atención médica reciente y mujeres sanas durante el período periparto.

Por estos motivos se hace necesaria la búsqueda de nuevos abordajes terapéuticos que traten y eviten las recurrencias de la infección. Así, se está investigando cómo sumar el sistema inmunitario a la lucha a través de la microbiota fecal. Este procedimiento podría proporcionar al paciente una microbiota saludable, con una homeostasis estructural y funcional derivada de un donante adecuado.

En los estudios incluidos en la presente revisión, las vías de administración del trasplante fueron muy variadas, no existiendo evidencia suficiente para poder determinar una vía preferente sobre las demás. Todos los procedimientos realizados parecieron ser eficaces como tratamiento de esta patología en cuanto a la resolución de los síntomas y la no presentación de recurrencias, con un buen perfil de seguridad sin efectos adversos durante su administración o posteriormente a corto plazo. En cuanto a la calidad de los estudios analizados, esta fue moderada-alta. En general, el número de participantes incluidos fue pequeño, pudiendo influir este hecho en la significación estadística de los resultados obtenidos. Puede que un aumento de la muestra estudiada aumentara la potencia de futuros estudios experimentales, o al menos observacionales con comparador, con el objetivo final de poder determinar la mejor vía de administración del TMF.

Con toda la evidencia analizada y teniendo en cuenta las limitaciones de los estudios incluidos (nivel de evidencia 1+ para estudios primarios y 2+ para la revisión sistemática), parece que la administración de un régimen estandarizado de TMF, utilizado como tratamiento de la infección

recurrente por ICD, podría ser una terapia eficaz y segura, siguiendo para su realización un protocolo relativamente simple.

Potenciales beneficios y posibles desventajas de la tecnología

Entre los potenciales beneficios que describe la literatura científica se encuentran:

- Método terapéutico más económico que la hospitalización y los sucesivos ciclos de antibioterapia que recibe el paciente.
- Resolución clínica más rápida que con un ciclo de antibióticos que puede durar semanas.
- Disminución del riesgo de resistencia bacteriana asociado a la administración de antibióticos.

Entre los posibles riesgos se encuentra la transmisión de una enfermedad procedente del donante que no haya sido detectada durante la preparación del material fecal para el trasplante. Además, existe la posibilidad de que algunos eventos adversos no se manifiesten durante meses e incluso años, dependiendo del agente transmisor. También hay que tener en cuenta que se desconocen los efectos a largo plazo del TMF sobre el sistema inmune de los pacientes.

Seguridad a corto plazo. Efectos adversos

Los eventos adversos del TMF encontrados son escasos y leves, aunque hay que tener en cuenta que las diferentes vías de administración pueden producir determinadas complicaciones propias del procedimiento, tales como las relacionadas con la colonoscopia, complicaciones de la sedación o efectos adversos de los medicamentos. Sin embargo, en términos generales se trata de un procedimiento bien tolerado y seguro para el receptor. La aceptación del TMF está siendo mejor de lo esperable a priori, hecho que parece deberse a la frustración que presentan muchos pacientes debida a los síntomas, las recurrencias y el fracaso de otros tratamientos¹⁶.

Efectos a largo plazo

Aunque el trasplante parece bien tolerado a corto plazo, se sabe muy poco sobre su impacto a largo plazo en otras enfermedades y alteraciones, e incluso sobre la transmisión de organismos fármaco-resistentes. Los efectos a largo plazo sobre el sistema inmune del receptor son impredecibles y por ello se necesitan más estudios para tratar de entender la variabilidad individual de la microbiota y en qué circunstancias el trasplante podría desembocar en una enfermedad.

Recomendaciones del uso de TMF en guías de práctica clínica

Entre las guías con publicación más reciente^{26,64} sobre el uso del TMF, existen diferencias en relación a la fuerza de la evidencia en la que basan sus recomendaciones pero en todas ellas la única indicación recogida es la recurrencia de la infección a partir del tercer episodio, sin poder descartarse en un futuro no muy lejano su inclusión como alternativa terapéutica desde el primer episodio.

Consecuencias en la organización e implicaciones éticas y sociales

Entre las necesidades que presenta esta tecnología está la de tener acceso a un laboratorio dedicado al procesamiento de las muestras fecales y a su facilitación a los pacientes. Los centros que ofrecen este tipo de tratamiento también necesitan protocolos terapéuticos especiales que recojan todos los aspectos relacionados con el consejo al paciente, las pruebas a realizar a los posibles donantes, la donación de la muestra fecal, su procesamiento y trasplante⁶⁵.

Limitaciones

Es necesario señalar la existencia de limitaciones en este trabajo.

Los resultados de una revisión sistemática se basan en los estudios recuperados tras la realización de una búsqueda bibliográfica. La inclusión sólo de estudios publicados pudo favorecer el sesgo de localización de los trabajos, ya que las revistas no indexadas en alguna de las principales bases de datos no estuvieron disponibles. No obstante, para minimizar este sesgo no se establecieron limitaciones en cuanto al idioma de publicación y la selección de los estudios se realizó en base a criterios predefinidos.

Por otra parte, otro aspecto importante a tener en cuenta como limitación fue el diseño de los artículos primarios identificados e incluidos dentro de la revisión sistemática analizada, muchos de ellos series de casos sin comparador que pudieron incluir sesgos en los resultados a favor de la tecnología evaluada.

Actualización de la información contenida en este informe

Debemos señalar que durante el proceso de revisión externa de este informe se publicó un ECA⁶⁶, no incluido en el análisis por estar previamente cerrada la fecha de búsqueda y selección de estudios, pero que aportaría información en relación al TMF en pacientes con infección recurrente o refractaria de *Clostridium difficile*. En él, los autores concluyeron que los resultados del TMF mediante presentaciones de heces congeladas no eran inferiores a los obtenidos con heces frescas. Esto unido

a las potenciales ventajas que el TMF congelado puede presentar, tales como no necesitar enemas de limpieza en los donantes, haría que su uso se presente como una posible opción terapéutica.

Con el objetivo de actualizar este documento, está planificado elaborar un informe con fecha de publicación primer semestre 2017.

Referencias

1. García-García de Paredes A, Rodríguez-de Santiago E, Aguilera-Castro L, Ferre-Aracil C, López-Sanromán A. Trasplante de microbiota fecal. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(3):123-34.
2. Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications and issues. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41(4):781-803.
3. Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(1):79-84.
4. Allen-Vercoe E, Reid G, Viner N, Gloor GB, Hota S, Kim P, et al. A Canadian working group report on fecal microbial therapy: microbial ecosystems therapeutics. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(7):457-62.
5. ECRI Institute. Fecal microbiota transplantation for treating recurrent *Clostridium difficile* infection. Plymouth: ECRI Institute; 2013.
6. Guo B, Harstall C, Nguyen T, Ohinmaa A. Faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease or ulcerative colitis. Edmonton AB: Institute of Health Economics. Alberta STE report; 2011.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Faecal microbiota transplant for *Clostridium difficile* recurrent infection [Internet]. Londres: NICE; 2014 [citado 13 de agosto 2015]. NICE interventional procedure guidance 845. URL: <http://www.nice.org.uk/Guidance/IPG485>
8. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* Infection. A systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(8):693-702.
9. Pathak R, Enuh HA, Patel A, Wickremesinghe P. Treatment of relapsing *Clostridium difficile* infection using faecal microbiota transplantation. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013;7:1-6.
10. Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT). Faecal microbiota transplantation [Internet]. Brisbane (Australia): HealthPACT; 2011 [citado 13 de agosto 2015]. URL: <http://www.health.qld.gov.au/healthpact/docs/briefs/WP056.pdf>

11. Harvard Medical School. Novel therapy for *C. difficile* infections. Infusions of donated feces may help those with recurrent infections. *Harv Health Lett.* 2011;36(12):7.
12. Fecal microbiota transplantation Workgroup. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(12):1044-9.
13. Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD, Walker AW, Ciclitira PJ, Nicholls RJ, et al. Review article: fecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(4):409-15.
14. McKenna M. Swapping germs: should fecal transplants become routine for debilitating diarrhea? *Sci Am* [Internet]. 2011 diciembre [citado 20 agosto 2015]. URL: <http://www.scientificamerican.com/article/swapping-germs/>
15. Infectious Diseases Society of America (IDSA); American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE); North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN); American Gastroenterology Association (AGA); American College of Gastroenterology (ACG). Re: current consensus guidance on donor screening and stool testing for FMT [Internet]. Arlington (Estados Unidos): IDSA; 2013 [citado 13 de agosto 2015]. URL: http://www.gastro.org/research/Joint_Society_FMT_Guidance.pdf
16. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications and outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(2):240-9.
17. van Nood E, Speelman P, Kuijper EJ, Keller JJ. Struggling with recurrent *Clostridium difficile* infections: is donor faeces the solution? *Euro Surveill.* 2009;14(34):19316.
18. Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA.* 2014;312(17):1772-8.
19. Hirsch BE, Saraiya N, Poeth K, Schwartz RM, Epstein ME, Honig G. Effectiveness of fecal-derived microbiota transfer using orally administered capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Infect Dis.* 2015;15:191.

20. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry. Enforcement policy regarding investigational new drug requirements for use of fecal microbiota for transplantation to treat *Clostridium difficile* infection not responsive to standard therapies [Internet]. Rockville (USA): FDA; 2013 [citado 13 de agosto 2015]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM361393.pdf>
21. Kelly CR, Kunde SS, Khoruts A. Guidance on preparing an investigational new drug application for fecal microbiota transplantation studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):283-8.
22. Moore T, Rodriguez A, Bakken JS. Fecal microbiota transplantation: a practical update for the infectious disease specialist. *Clin Infect Dis*. 2014;58(4):541-5.
23. Health Canada Health Products and Food Branch. Guidance document: Regulation of fecal microbiota therapy for the treatment of *C. difficile* infections [Internet]. Ottawa (ON): Health Canada; 2015 [citado 13 agosto 2015]. URL: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/biolog/fecal_microbiota-bacterio_fecale-eng.php
24. Patel NC, Griesbach CL, Dibaise JK, Orenstein R. Fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection: Mayo Clinic in Arizona experience. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(8):799-805.
25. Ratner M. Fecal transplantation poses dilemma for FDA. *Nat Biotechnol*. 2014;32(5):401-2.
26. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 2:1-26.
27. Ananthakrishnan AN, Binion DG. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(5):589-600.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Frequently asked questions about *Clostridium difficile* for health care providers [Internet]. Atlanta (GA): CDC [actualizado 6 marzo 2012]; [consultado 10 agosto 2015]. URL: http://www.cdc.gov/HAI/organisms/cdiff/Cdiff_faqs_HCP.html

29. Lee CH, Belanger JE, Kassam Z, Smieja M, Higgins D, Broukhanski G, et al. The outcome and long-term follow-up of 94 patients with recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection using single to multiple fecal microbiota transplantation via retention enema. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(8):1425-8.
30. Emanuelsson F, Claesson BEB, Ljungström L, Tvede M, Ung K. Faecal microbiota transplantation and bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection: a retrospective evaluation of 31 patients. *Scan J Infect Dis*. 2014;46(2):89-97.
31. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC). Guide to preventing *Clostridium difficile* infection. Washington, DC (EEUU): APIC. APIC implementation guide; 2013.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: preventing *Clostridium difficile* infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(9):157-62.
33. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. 2011;377(9759):63-73.
34. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en España: 1990-2015, con resumen de 2015 [Internet]. Barcelona: Hospital de Vall d'Hebron; 2015 [citado 10 diciembre 2015] URL: <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%202015%20INFORME%20GLOBAL%20DE%20ESPA%C3%91A%20RESUMEN.pdf>
35. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en España [Internet] Barcelona: Hospital de Vall d'Hebron; 2013 [citado 10 de agosto de 2015] URL: <http://hws.vhebron.net/epine/>
36. ECRI Institute. Fecal microbiota transplantation for treating recurrent *Clostridium difficile* infection. Plymouth: ECRI Institute. Emerging technology evidence report; 2015.
37. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, Greer N, Shaikat A, MacDonald R, et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. A systematic review. *Ann Intern Med*. 2015;162(9):630-8.

38. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbò 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.
39. Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson RG, Kaplan JL, Smith MB, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis.* 2014;58(11):1515-22.
40. 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.
41. Rubin TA, Gessert CE, Aas J, Bakken JS. Fecal microbiome transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: report on a case series. *Anaerobe.* 2013;19:22-6.
42. Garborg K, Waagsbø B, Stallemo A, Matre J, Sundøy A. Results of faecal donor instillation therapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(11-12):857-61.
43. MacConnachie AA, Fow R, Kennedy DR, Seaton RA. Faecal transplant for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a UK case series. *QJM.* 2009;102(11):781-4.
44. Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis.* 2003;36(5):580-5.
45. Khan MA, Sofi AA, Ahmad U, Alaradi O, Khan AR, Hammad T, et al. Efficacy and safety of, and patient satisfaction with, colonoscopic-administered fecal microbiota transplantation in relapsing and refractory community- and hospital acquired *Clostridium difficile* infection. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28(8):434-8.
46. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A, Masucci L, Sanguinetti M. Faecal transplantation for *Clostridium difficile* infection. Three cases treated in Italy. *Dig Liver Dis.* 2014;46(5):475.
47. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(5):761-7.

48. Kelly CR, de Leon L, Jasutkar N. Fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection in 26 patients: methodology and results. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(2):145-9.
49. Mattila E, Uusitalo-Sepp IR, Wuorela M, Lehtola L, Nurmi H, Ristikankare M, et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2012;142(3):490-6.
50. Mellow MH, Kanatzar A. Colonoscopic fecal bacteriotherapy in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection- results and follow-up. *J Okla State Med Assoc*. 2011;104(3):89-91.
51. RohlkeF, Surawicz CM, Stollman N. Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(8):567-70.
52. Yoon SS, Brandt LJ. Treatment of refractory/recurrent *C. difficile*-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: a case series of 12 patients. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(8):562-6.
53. Silverman MS, Davis I, Pillai DR. Success of self-administered home fecal transplantation for chronic *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):471-3.
54. Gustafsson A, Berstad A, Lund-Tønnsen S, Midtvedt T, Norin E. The effect of faecal enema on five microflora-associated characteristics in patients with antibiotic-associated diarrhoea. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(6):580-6.
55. Paterson DL, Iredell J, Whitby M. Putting back the Bugs: bacterial treatment relieves chronic diarrhoea. *Med J Aust*. 1994;160(4):232-3.
56. Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. *Lancet*. 1989; 1(8648):1156-60.
57. Dutta SK, Girotra M, Garg S, Dutta A, von Rosenvinge EC, Maddox C, et al. Efficacy of combined jejunal and colonic fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(9):1572-6.

58. Zainah H, Hassan M, Shiekh-Sroujeh L, Hassan S, Alangaden G, Ramesh M. Intestinal microbiota transplantation, a simple and effective treatment for severe and refractory *Clostridium difficile* infection. *Dig Dis Sci*. 2015;60(1):181-5.
59. Weingarden AR, Hamilton MJ, Sadowsky MJ, Khoruts A. Resolution of severe *Clostridium difficile* infection following sequential fecal microbiota transplantation. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(8):735-7.
60. Bowden TA Jr, Mansberger AR Jr, Lykins LE. Pseudomembraneous enterocolitis: mechanism for restoring floral homeostasis. *Am Surg*. 1981;47(4):178-83.
61. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembraneous enterocolitis. *Surgery*. 1958;44(5):854-9.
62. Varier RU, Biltaji E, Smith KJ, Roberts MS, Kyle Jensen M, LaFleur J, et al. Cost-effectiveness analysis of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(4):438-44.
63. Konijeti GG, Sauk J, Shrimmg, Gupta M, Ananthkrishnan AN. Cost-effectiveness of competing strategies for management of recurrent *Clostridium difficile* infection: a decision analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58(11):1507-14.
64. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthkrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):478-98.
65. Allegretti JR, Korzenik JR, Hamilton MJ. Fecal microbiota transplantation via colonoscopy for recurrent *C. difficile* infection. *J Vis Exp*. 2014;(94):e52154.
66. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematalla 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*. 2006;315(2):142-9.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to September Week 1 2015>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <November 5, 2015>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 5, 2015>

Search Strategy:

1. Clostridium difficile/
2. Enterocolitis, Pseudomembranous/
3. Clostridium Infections/
4. 1 OR 2 OR 3
5. (((bacil?us OR c?ostridiu?) adj1 dif?icil?)) OR ((colitis OR enteritis OR enterocolitis OR diarrhea) adj4 (pseudomembranous OR c?ostridiu? OR antibiotic)) OR CDI).mp.
6. 4 OR 5
7. exp Transplants/
8. exp Transplantation/
9. Microbiota/
10. Metagenome/
11. exp Feces/
12. Biological Therapy/
13. 7 OR 8
14. 9 OR 10
15. 111 OR 12
16. ((faeces OR feces or dreg? OR stool? OR gut OR probiotic OR microbiota OR microbiome OR metagenome OR disbacteriosis OR faecal?)) adj4 (bacteriotherap* OR therap* OR repopulation OR transfusion OR rehabilitation OR reconstruction OR biotherap* OR (transplantation? OR transplant? OR transfusion?)).ti,ab.
17. (13 and (14 or 15)) OR 16
18. 6 AND 17
19. limit 18 to (editorial OR letter)
20. 18 NOT 19

Embase

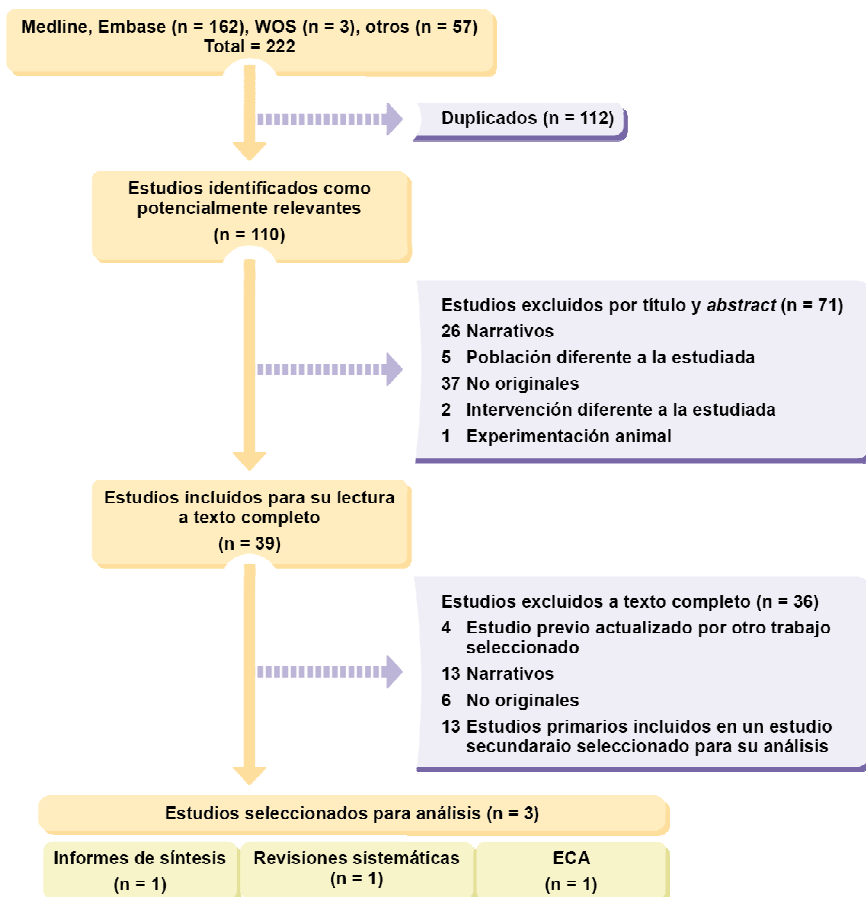
- #1 'clostridium difficile infection'/exp OR 'clostridium difficile'/exp OR 'pseudomembranous colitis'/exp
- #2 bacillus:ab,ti OR clostridium:ab,ti OR clostridiun:ab,ti AND (diffici*:ab,ti OR difici*:ab,ti)
- #3 colitis:ab,ti OR enteritis:ab,ti OR enterocolitis:ab,ti OR diarrhea:ab,ti OR diarrhoea:ab,ti OR cdi:ab,ti AND (pseudomembranous:ab,ti OR clostridium:ab,ti OR clostridiun:ab,ti OR antibiotic:ab,ti)
- #4 #1 OR #2 OR #3
- #5 'transplantation'/exp
- #6 transplant*:ab,ti OR transfusion*:ab,ti
- #7 #5 OR #6
- #8 'microflora'/exp OR 'feces'/exp OR 'transfusion'/de OR 'biological therapy'/de
- #9 faeces:ab,ti OR feces:ab,ti OR dreg\$:ab,ti OR stool\$:ab,ti OR gut:ab,ti OR probiotic:ab,ti OR microbiota:ab,ti OR microbiome:ab,ti OR metagenome:ab,ti OR disbacteriosis:ab,ti OR faecal*:ab,ti AND (bacteriotherap*:ab,ti OR therap*:ab,ti OR repopulation:ab,ti OR transfusion:ab,ti OR rehabilitation:ab,ti OR reconstruction:ab,ti OR biotherap*:ab,ti)
- #10 #8 OR #9
- #11 #7 AND #10
- #12 #4 AND #11
- #13 #12 AND [medline]/lim
- #14 #12 NOT #13
- #15 #14 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it) NOT 1981:py

WOS

- #1 Título: (clostridium Difficile infection) OR Tema: (clostridium Difficile infection).
- #2 Título: (microbiota transplantation) OR Tema: (microbiota transplantation)
- #2 AND #1
- #2 AND #1

Refinado por: Años de publicación: (2013 OR 2014 OR 2015) AND [excluyendo] Tipos de documento: (LETTER OR CASE REPORT OR EDITORIAL OR ABSTRACT) AND [excluyendo] Bases de datos: (MEDLINE).

Anexo 2. Diagrama de flujo



Anexo 3. Calidad de los estudios incluidos en el análisis

| Herramienta AMSTAR para evaluar la calidad de la revisión incluida³⁷ | |
|---|--------------|
| 1.- ¿Se proporcionó un diseño a priori? | Sí |
| 2.-¿Hubo selección de estudios y extracción de datos por duplicado? | Sí |
| 3.- ¿Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura? | Sí |
| 4.- ¿Se usó el estado de publicación como un criterio de inclusión? | Sí |
| 5.- ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)? | No |
| 6.- ¿Fueron proporcionadas las características de los estudios incluidos? | Sí |
| 7.- ¿Fue valorada y documentada la calidad científica de los estudios incluidos? | Sí |
| 8.- ¿Fue usada apropiadamente la calidad científica de los estudios incluidos para formular las conclusiones? | Sí |
| 9.- ¿Fueron apropiados los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios? | No aplicable |
| 10.- ¿Fue valorada la probabilidad de sesgo de publicación? | Sí |
| 11.- ¿Fue incluido el conflicto de intereses? | Sí |

| Plantilla de lectura crítica del SIGN para evaluar la calidad de ECA³⁸ | |
|---|--|
| Sección 1 VALIDEZ INTERNA | |
| Criterios de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios | ¿En qué medida se cumple este criterio? A: Se cumple adecuadamente B: Se cumple parcialmente C: No se cumple adecuadamente D: No se Comentarios |
| 1.1 ¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (Outcomes) | A |
| 1.2. ¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo? | A |
| 1.3. ¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización | A |
| 1.4. ¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si el estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados | C |
| 1.5. ¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio? | A |
| 1.6. ¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo? | A |
| 1.7. ¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible? | A |
| 1.8. ¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis? | B Se pierden 3 pacientes del grupo tratado con vancomicina (grupo control) |
| 1.9. ¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar) | A |
| 1.10 Si el estudio es multicéntrico ¿son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio? | No es multicéntrico |
| Sección 2 EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO | |
| 2.1. Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala ++, + ó - | ++ |
| 2.2. En caso de + ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio? | |
| 2.3. 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? | Sí |
| 2.4. ¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de estudio? | Sí |

| Plantilla de lectura crítica del SIGN para evaluar la calidad de ECA³⁸ (continuación) | |
|---|--|
| Sección 3 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO | |
| 3.1. ¿Cuántos pacientes participan en el estudio al inicio del mismo? | 39 pacientes |
| 3.2. ¿Cuáles son las características de los pacientes a estudio? (Indicar características relevantes, como edad, sexo, comorbilidad, gravedad y el medio en que se ha realizado el estudio) | Pacientes con infección recurrente por CD. Edad media de 73 años, con un 59 % de mujeres y un 41 % de hombres en el estudio (medio hospitalario) |
| 3.3. ¿Qué intervenciones se evalúan en este estudio? | TMF vía colonoscopia |
| 3.4. ¿Qué comparaciones se realizan? | Con tratamiento habitual que consiste en administración oral de vancomicina |
| 3.5. ¿Cuál es la duración del estudio? Indicar si el periodo de seguimiento es inferior al que originalmente se planificó. Indicar el periodo de tiempo de seguimiento de los pacientes. Notificar los criterios utilizados para decidir el final del seguimiento de los pacientes | Periodo de seguimiento de 10 semanas tras la finalización del tratamiento, salvo aquellos casos en los que se sucedió la defunción antes de la finalización del seguimiento |
| 3.6. ¿Cuáles son las variables de resultado? Enumera todos los resultados utilizados para evaluar la efectividad de las intervenciones | - Variable resultado primaria: Resolución de la diarrea asociada a infección recurrente por CD - Variable resultados secundarias: negatividad de la toxina de CD en heces, número de recurrencias, mortalidad |
| 3.7. ¿Cuál es la magnitud del efecto? Indicar en qué términos se expresan los resultados (RR, OR, NNT, NNH, etc.) Magnitud del efecto: significación estadística, intervalos de confianza, importancia clínica | OR de curación: 25,3 TMF frente a vancomicina IC al 95 %: 1,26 – 502,3 |
| 3.8. ¿Cómo se financia el estudio? Enumera todas las fuentes de financiación indicadas en el artículo (públicas, industria, sector voluntario, etc.) | Estudio parcialmente financiado por la Universidad Católica de Roma, línea D1 |
| 3.9. ¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume la principal conclusión del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de tu pregunta | Sí Los autores concluyeron que la infusión de heces resultaba un tratamiento mejor que la administración de vancomicina en pacientes con infección recurrente por CD |

