



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Influencia de la microbiota intestinal en
la salud y enfermedad: Trasplante de
microbiota fecal

Revisión sistemática

Influence of gastrointestinal
microbiome in health and disease:
microbiota fecal transplantation

Systematic review

Autor

Andrea Gimeno Vázquez

Director/es

María Isabel Ostabal Artigas

Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza
2024 - 2025

AGRADECIMIENTOS

... a la Dra. Isabel Ostabal, por guiarme en la realización de este trabajo, siempre dispuesta ante cada duda, cada sugerencia, cada miedo, cada consulta.

... a mi familia y amigas, por su infinita paciencia en todos estos años académicos, y por todos los anteriores todavía más.

...a Álvaro, porque esto no habría sido posible sin ti, que has estado a mi lado apoyándome ante cada caída y celebrando cada victoria como si fuese tuya también.

A todos ellos, gracias por acompañarme en el camino.

ÍNDICE

1.	Resumen/Abstract	1
2.	Introducción	3
2.1.	Microbiota intestinal	3
2.2.	Influencia de la microbiota en la salud y enfermedad	4
2.3.	Aplicaciones clínicas de la microbiota: TMF	6
3.	Justificación y Objetivos	9
4.	Material y Métodos	10
4.1.	Diseño de estudio.....	10
4.2.	Pregunta PICO.....	10
4.3.	Estrategia de búsqueda	10
5.	Resultados	13
5.1.	Infección por Clostridioides difficile.....	13
5.2.	Colitis ulcerosa	17
5.3.	Enfermedad de Crohn	20
5.4.	Síndrome de Intestino Irritable	21
6.	Discusión	25
7.	Conclusiones	30
8.	Bibliografía	31
9.	Anexos	35
9.1.	Anexo 1. Glosario de abreviaturas	35
9.2.	Anexo 2. Listado de verificación PRISMA 2020.....	36
9.3.	Anexo 3. Tabla de interpretación de escalas.....	37
9.4.	Anexos 4-9. Tablas 1-6 de resultados en CDI	38
9.5.	Anexos 10-14. Tablas 7-11 de resultados en CU	44
9.6.	Anexos 15-17. Tablas 12-14 de resultados en EC	49
9.7.	Anexos 18-22. Tablas 15-19 de resultados en SII	52

1. RESUMEN

Introducción: La microbiota intestinal es una comunidad diversa de microorganismos que reside en el tracto gastrointestinal, y desempeña funciones clave en la digestión, el metabolismo o la respuesta inmunológica. Su equilibrio es esencial para la salud humana; y su alteración, conocida como disbiosis, se ha relacionado con diversas patologías, como la infección por *Clostridioides difficile* (ICD), el síndrome metabólico, o la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El trasplante de microbiota fecal (TMF) ha surgido como una terapia efectiva para restaurar la funcionalidad de dicha microbiota, especialmente en casos de ICD recurrente; y se está evaluando su potencial en otras patologías asociadas a la disbiosis.

Objetivo: Describir la efectividad y seguridad del TMF en el tratamiento de distintas patologías intestinales, principalmente ICD, EII y el síndrome de intestino irritable (SII); en comparación con placebo u otros tratamientos de referencia.

Material y métodos: Se ha realizado una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados siguiendo las guías PRISMA, desde 2020, en las bases de datos Web of Science, Cochrane, PubMed y el buscador ClinicalTrials, en lengua castellana e inglesa.

Resultados y discusión: En total se revisaron 19 artículos que cumplían los criterios de inclusión y elegibilidad. El TMF mostró tasas de éxito del 70-90% en la resolución de ICD recurrente, destacando su superioridad frente a tratamientos convencionales. En la EII, particularmente en colitis ulcerosa, algunos ensayos registraron tasas de remisión clínica en hasta el 50% de los pacientes, aunque la heterogeneidad de los resultados limita su generalización. Para el SII, los estudios reportaron una mejoría sintomática, con una respuesta clínica superior en dosis más elevadas. La seguridad del TMF fue favorable, con eventos adversos leves y autolimitados, principalmente gastrointestinales.

Conclusión: El TMF es una terapia efectiva y segura para la ICD recurrente, consolidándose como una alternativa terapéutica aprobada. Su potencial en la EII y el SII es prometedor, pero se requieren estudios adicionales con mayor tamaño muestral y seguimiento a largo plazo para determinar su eficacia y seguridad.

Palabras clave: “trasplante de microbiota fecal”, “infección por *Clostridioides difficile*”, “colitis ulcerosa”, “enfermedad de Crohn”, “síndrome de intestino irritable”.

ABSTRACT

Introduction: The gut microbiota is a diverse community of microorganisms that lives in the gastrointestinal tract, and plays key roles in digestion, metabolism or immune response. Its balance is essential for human health, and its disruption, known as dysbiosis, has been linked to several pathologies, such as Clostridioides difficile infection (CDI), metabolic syndrome, or inflammatory bowel disease (IBD). Fecal microbiota transplantation (FMT) has emerged as an effective therapy to restore the functionality of the fecal microbiota, especially in cases of recurrent CDI; and its potential in other pathologies associated with dysbiosis is being evaluated.

Objective: To describe the effectiveness and safety of TMF in the treatment of different intestinal pathologies, mainly CDI, IBD and irritable bowel syndrome (IBS); in comparison with placebo or other reference treatments.

Material and methods: A systematic review of controlled clinical trial following the PRISMA guidelines was conducted, since 2020, in the databases Web of Science, Cochrane, PubMed and the ClinicalTrials search engine, in Spanish and English.

Results and discusión: A total of 19 articles meeting the inclusion and eligibility criteria were reviewed. TMF showed success rates of 70-90% in the resolution of recurrent CDI, highlighting its superiority to conventional treatment. In IBD, particularly in ulcerative colitis, some trials reported clinical remission rates in up to 50% of patients, although the heterogeneity of results limits their generalisability. For IBS, studies reported symptomatic improvement, with a superior clinical response at higher doses. The safety of TMF was favourable, with mild and self-limited adverse events, mainly gastrointestinal.

Conclusion: TMF is an effective and safe therapy for recurrent CDI, establishing itself as an approved therapeutic alternative. Its potential in IBD and IBS is promising, but further studies with larger sample sizes and long-term follow-up are required to determine its efficacy and safety.

Keywords: "fecal microbiota transplantation", "Clostridioides difficile infection", "ulcerative colitis", "Crohn´s disease", "irritable bowel síndrome".

2. INTRODUCCIÓN

2.1. MICROBIOTA INTESTINAL

El término *microbiota* hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos que residen en un ambiente definido. La microbiota residente en el intestino humano es una de las comunidades más densamente pobladas, alcanzando cifras de más de 10^{12} - 10^{14} microorganismos; e incluye numerosas especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal, así como otras que solo lo hacen de manera transitoria. Al conjunto formado por los microorganismos, sus genes y metabolitos se le denomina *microbioma*; siendo el microbioma humano aquel que coloniza el cuerpo humano, incluyendo el tracto gastrointestinal, genitourinario, cavidad oral, nasofaringe, tracto respiratorio y piel.

Por otra parte, a las alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta del huésped a dichos cambios se denomina disbiosis. La disbiosis se ha asociado a enfermedades diversas como el asma, enfermedades inflamatorias crónicas, obesidad o esteatohepatitis no alcohólica. Actualmente y gracias a los avances en las técnicas de estudio del material genético, se han podido conocer los componentes de la microbiota que antiguamente no eran detectados o no se conocían por sus dificultades de cultivo. ⁽¹⁾

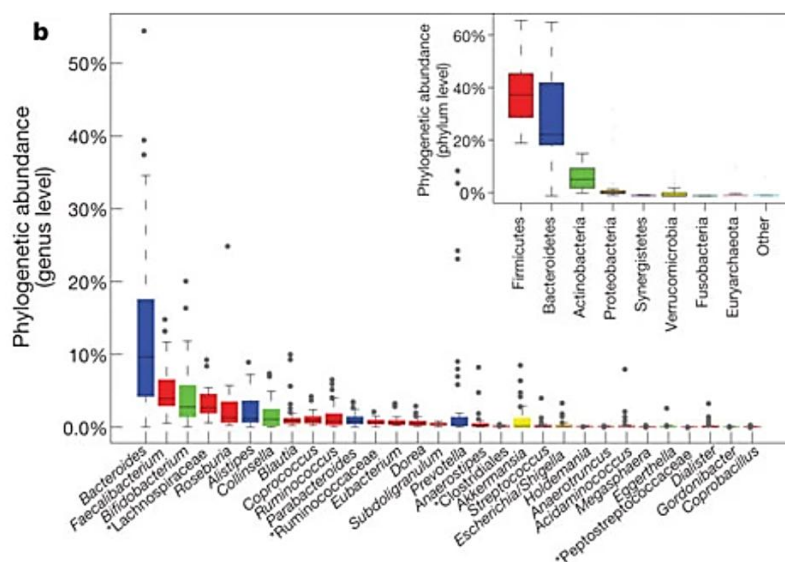
En el útero, el ser humano carece de microbiota, de modo que la colonización microbiana probablemente comienza en el momento del nacimiento; si bien se han detectado una gran cantidad de microbios presentes en la sangre del cordón umbilical, en el líquido amniótico, en la placenta y membranas fetales. Después del parto, la microbiota intestinal se modifica de manera individualizada, hasta alcanzar características similares a las del adulto; viéndose influenciada por una gran variedad de factores como el tipo de parto (parto natural o cesárea), edad gestacional, lactancia materna o de fórmula, exposición a antibióticos, o la edad del destete, entre otros. ⁽²⁾

Esta microbiota intestinal resultará clave para el desarrollo del sistema inmunitario y la homeostasis del individuo adulto, de modo que las primeras fases de colonización serán cruciales. Generalmente, la colonización del aparato digestivo del recién nacido se ve favorecida por el pH gástrico relativamente elevado y la secreción atenuada de bilis, unido al contacto del niño con la microbiota vaginal y propia de la zona perineal. Es por ello que los bebés nacidos por parto vaginal tienen una microbiota inicial similar a la presente en la vagina materna; mientras que los nacidos mediante cesárea presentan perfiles propios de la piel o del ambiente. ⁽³⁾ La evolución posterior de la microbiota va a ir muy ligada a la alimentación del niño; de modo que, en los primeros meses de lactancia materna exclusiva, habrá una dominancia de microorganismos beneficiosos, como lactobacilos (metabolizadores rápidos de la lactosa) y bifidobacterias. Posteriormente, a los 5-6 meses de edad, momento en el que se inicia la ingesta de alimentos más variados (como fruta o verduras), se aporta al organismo otros azúcares y polisacáridos complejos, que promueven la diversificación y asentamiento de bacterias de las divisiones Firmicutes y Bacteroidetes. La adición progresiva de carne, huevo y pescado a la alimentación permite la colonización por *Escherichia Coli* y otras proteobacterias; de modo que, en el momento de cambio a una dieta adulta (aproximadamente a los 3 años de edad), la composición microbiana se ha diversificado y ampliado, alcanzando una microbiota intestinal madura y compensada, similar a la del adulto. ⁽⁴⁾

Para poder entender el potencial de los microbios intestinales en la salud, es necesario conocer el contenido, diversidad y funcionamiento de la comunidad microbiana intestinal. Por lo general, en adultos sanos, la composición de la microbiota intestinal permanece estable a lo largo del tiempo; siendo dos divisiones bacterianas, Bacteroidetes (como el

género Bacteroides) y Firmicutes (incluidos los géneros Lactobacillus, Clostridium y Enterococcus), las que constituyen más del 90% de la comunidad intestinal. ⁽⁵⁾ Las Proteobacterias, Actinobacterias, Fusobacterias y Verrucomicrobia completan el 10% restante junto con otras especies del dominio Arquea. Asimismo, también pueden distinguirse levaduras, fagos y protistas entre la microbiota intestinal; siendo los bacteriófagos el componente viral principal, controlando la proliferación de especies dominantes y la transferencia horizontal de genes. ⁽³⁾

Figura 1. Composición bacteriana de la microbiota intestinal a nivel de género y de fílum o clase ⁽⁶⁾



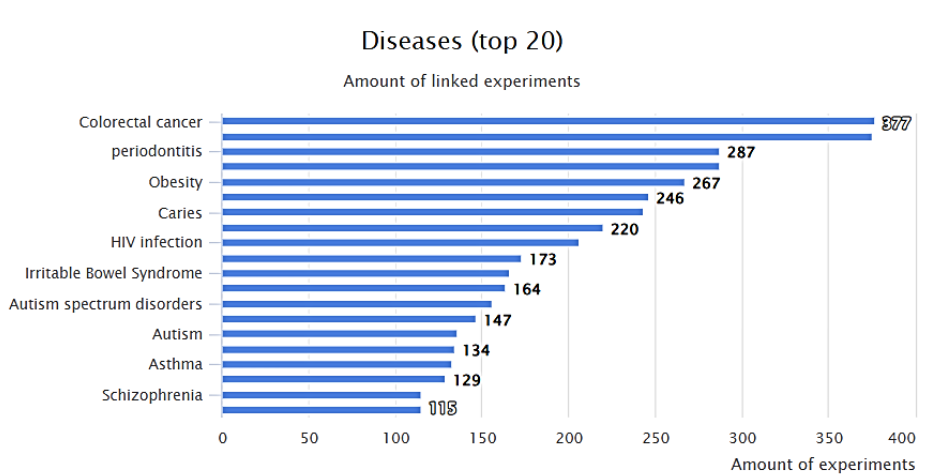
La microbiota intestinal ha pasado a ser una parte funcional e imprescindible del organismo humano; aportan genes (microbioma) y funciones adicionales a los recursos de nuestra especie, y participan en múltiples procesos fisiológicos (desarrollo somático, nutrición, inmunidad, etc.). ⁽³⁾ Se considera un “órgano metabólico”, con sus propias funciones en la nutrición, regulación de la inmunidad e inflamación sistémica; por ejemplo, a través de la conversión de carbohidratos no digeribles en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), la transformación de ácidos biliares, la acción contra bacterias patógenas, o la modulación de los sistemas inmunológicos innato y adaptativo del huésped. ⁽¹⁾

2.2. INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA EN LA SALUD Y ENFERMEDAD

Algunas enfermedades crónicas no transmisibles de la sociedad moderna, como atopias, obesidad y síndrome metabólico, enfermedades inflamatorias intestinales (como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn), vaginosis bacteriana, cáncer y algunos trastornos de la conducta, se asocian a la disbiosis, es decir, a la pérdida de especies en la microbiota intestinal. Es por ello que el uso de antisépticos y antibióticos, los hábitos dietéticos, el estrés y el estilo de vida o los cambios en la transmisión vertical del microbioma parecen ser posibles causas de dicha disbiosis; resultando fundamental conseguir mantener esa diversidad en la microbiota para mantener una salud adecuada. ⁽³⁾

Tal y como recoge la base de datos Disbiome, existen más de 300 enfermedades distintas con estudios sobre la relación microbiota-enfermedad, es decir, que presentan una composición alterada de la microbiota; si bien no existe todavía suficiente evidencia científica para determinar si la disbiosis precede a la enfermedad (factor causal) o bien es un síntoma más de la misma. ⁽⁷⁾

Figura 2. Gráfico estadístico de la web Disbiome sobre enfermedades humanas que asocian cambios en la microbiota (<https://disbiome.ugent.be/home>) ⁽⁷⁾



En relación a las enfermedades que presentan una estrecha relación con la disbiosis intestinal, destacan las siguientes:

Enterocolitis necrosante (EN)

Siendo la prematuridad el principal factor de riesgo, se ha descubierto que la microbiota intestinal desempeña un papel clave en la patogénesis, pues difiere significativamente entre los recién nacidos de muy bajo peso que desarrollarán EN y los que no. Estas diferencias preceden a la aparición de la enfermedad, siendo característica una abundancia relativa de gammaproteobacterias causantes de inflamación y una escasez relativa de bacterias anaerobias estrictas. Si bien se desconoce la fisiopatología, la EN puede ser consecuencia de la respuesta inflamatoria secundaria al exceso de enterobacterias. ⁽⁸⁾

Enfermedades gastrointestinales

Colitis pseudomembranosa producida por Clostridioides Difficile

Diversos estudios afirman que el 90-100% de los casos de colitis pseudomembranosa (CPM) asociada a antibióticos presentan como agente causal la infección por *C. difficile*; siendo, por tanto, una de las posibles manifestaciones clínicas de la infección (hasta en el 40-60% de los casos). Generalmente, la CPM se presenta con una clínica de dolor e hipersensibilidad abdominal, fiebre y diarrea severa que puede llegar a ser sanguinolenta; así como una afectación inflamatoria característica de la mucosa del intestino grueso, con la formación de pseudomembranas. Se ha demostrado cómo la alteración de la microbiota debido al uso de antibióticos supone una pérdida de flora bacteriana protectora del colon, incluidas especies como *Bacteroides*, *Peptoestreptococcus* o *Enterobacterias*; lo que permite la colonización y posterior infección por *C. difficile*. ⁽⁹⁾

Trastornos funcionales digestivos

El síndrome de intestino irritable (SII) es el trastorno funcional más frecuente, caracterizado por la presencia de dolor abdominal recurrente asociado a alteraciones en el ritmo deposicional, ya sea en forma de estreñimiento o de diarrea. Se han demostrado diferencias importantes en la composición de la microbiota de pacientes con SII frente a controles sanos; existiendo una proporción dos veces mayor de Firmicutes con respecto a Bacteroidetes. Asimismo, también se registró un descenso de *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium* en los pacientes con SII, y un aumento aproximadamente 1,5 veces en el número de *Dorea*, *Ruminococcus* y *Clostridium*. ⁽¹⁰⁾ Estas bacterias se unen a las células

epiteliales e inhiben la adherencia de bacterias patógenas, así como la ausencia de producción de gas al fermentar los hidratos de carbono. Es por ello que la estabilización de la microbiota colónica con probióticos han demostrado una mejoría en la clínica de flatulencia y distensión abdominal presentes en los pacientes con SII. ⁽¹⁾

Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn)

Diversos estudios han demostrado como los pacientes con EC presentan una composición de su microbiota distinta de los controles sanos; siendo esta disbiosis caracterizada por el papel de los microorganismos en la capacidad de degradación de mucina. ⁽¹¹⁾

Ambas enfermedades se caracterizan por respuestas inmuno-inflamatorias exageradas frente a microorganismos no patógenos de la microbiota intestinal. Los pacientes presentan pérdida de riqueza y diversidad microbiana, con reducción de productores de butirato; y sobrecrecimiento de proteobacterias, fusobacterias y estreptococos. Estas pérdidas son manifiestas durante los brotes de actividad, y no recuperan el ecosistema microbiano durante los periodos de remisión, sino que persiste una inestabilidad microbiana. ⁽³⁾

Enfermedad injerto contra huésped (EICH)

Diversos estudios han demostrado como la pérdida de diversidad de la microbiota tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico, por ejemplo, debido al uso de antibióticos de amplio espectro, y un aumento de enterobacterias (*Proteus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, etc.); se asocia con una evolución fatal de la EICH, y un incremento significativo de la mortalidad (en torno al 52%) después del trasplante. ⁽¹²⁾

2.3. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA MICROBIOTA: TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL (TMF)

Actualmente la modulación de la microbiota intestinal para mejorar la salud humana está siendo el objetivo de numerosas investigaciones, que ensayan distintas estrategias tales como la intervención dietética con distintos nutrientes, incluyendo prebióticos, probióticos, simbióticos y otras estrategias, como el TMF.

El trasplante de microbiota fecal constituye un método definitivo para cambiar la microbiota intestinal de un paciente. Consiste en la administración de heces procedentes de un individuo sano (debidamente procesadas y preparadas) en el tracto gastrointestinal del paciente receptor; con el objetivo principal de restaurar la composición y función normal de la microbiota intestinal, que ha sido alterada ante situaciones tales como infecciones, uso prolongado de antibióticos, etc. Se trata de una técnica que tiene su origen en la medicina tradicional china del siglo IV, aunque se ha utilizado escasamente hasta que empezaron a realizarse los primeros estudios para su uso como tratamiento de la diarrea recurrente por sobrecrecimiento de *Clostridioides difficile*, demostrando tasas de supresión superiores al 90%. ⁽³⁾

La composición de la materia fecal empleada en el TMF contiene una compleja comunidad de microorganismos que contribuyen a la diversidad microbiana necesaria para una adecuada salud intestinal. Esta comunidad incluye bacterias comensales esenciales para funciones anteriormente mencionadas, como la digestión, síntesis de vitaminas o modulación del sistema inmune. De este modo, la transferencia de esta microbiota completa permite conseguir una recolonización efectiva del intestino del receptor.

Los donantes deben ser sometidos a una evaluación exhaustiva que tiene como objetivos descartar la existencia de enfermedades infecciosas, trastornos gastrointestinales o factores de riesgo comportamentales. Asimismo, también deben ser sometidos a un análisis de sangre y de heces, para detectar la posible presencia de patógenos, parásitos o marcadores de enfermedades transmisibles que lo descarten como potencial donante. En resumen, la selección del donante debe ser rigurosa, de acuerdo a unos determinados criterios, con el objetivo de evitar efectos adversos derivados de la transmisión de bacterias multirresistentes. En caso de aplicarse correctamente de acuerdo a los protocolos consensuados existentes y vigentes actualmente, como el protocolo europeo ⁽¹³⁾; constituye un procedimiento libre de efectos secundarios relevantes. ⁽³⁾ En la siguiente tabla quedan recogidos los principales criterios de exclusión absolutos y relativos basados en la práctica clínica. ⁽¹⁴⁾

Tabla 1. Criterios de exclusión del donante de microbiota

ABSOLUTOS	RELATIVOS
Infeciosos: Infección por VIH, hepatitis B y hepatitis C	Cirugía mayor previa en el aparato digestivo
Conductas sexuales de riesgo; enfermedad transmisible sexual	Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2
Uso de drogas ilícitas; tatuajes o piercings en los últimos 6 meses	Enfermedades autoinmunes: esclerosis múltiple, enfermedades del tejido conectivo
Viajes en los últimos 6 meses a países con enfermedades diarreicas endémicas o de alto riesgo de diarrea del viajero	Enfermedades atópicas (asma, eccema, etc.)
Comorbilidades gastrointestinales: enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, estreñimiento crónico o diarrea crónica, antecedentes de neoplasia gastrointestinal	Síndromes de dolor crónico (fibromialgia, síndrome de fatiga crónica)
Uso de antibióticos en los últimos 3 meses, uso de inmunosupresores, uso de tratamiento antineoplásico	

Por tanto, los principales criterios de inclusión resumidos son los siguientes: firma del consentimiento informado, edad entre 18-50 años, IMC entre 18-35 kg/m², buen estado general de salud (ECOG 0).

La recolección, preparación y almacenamiento de la muestra es compleja y rigurosa. Las heces se recogen en condiciones estériles, son diluidas en una solución salina estéril y posteriormente filtradas, obteniendo una suspensión líquida rica en microorganismos.

El receptor también requiere ser preparado mediante el uso de soluciones evacuadoras el día previo a la realización del TMF, así como la administración de loperamida para ayudar a la retención de la solución trasplantada. ⁽¹⁴⁾

Existen varias formas de administración del TMF, de modo que la elección de cada una de ellas dependerá de la situación clínica y necesidades del paciente, así como del criterio médico. De este modo, en función de la vía seleccionada, la solución puede ser depositada en bolsas para administrarse vía enema rectal, o en jeringas para la administración vía sonda nasogástrica o bien vía colonoscopia. Una nueva forma de administración es a través de cápsulas vía oral.

Tabla 2. Formas de administración del TMF

Colonoscopia	Infusión directa del material fecal en el colon, con distribución homogénea por el intestino grueso, pudiendo llegar incluso a íleon terminal.
Enema rectal	Infusión del material fecal en la parte distal del colon; menos invasivo que la colonoscopia, pero con menos efectividad en zonas proximales del colon (ángulo esplénico).
Sonda nasogástrica o nasoduodenal	Infusión del material fecal a través de una sonda hasta el estómago o duodeno, alcanzando tanto intestino delgado como grueso.
Cápsulas orales	Cápsulas con materia fecal procesada y encapsulada, para liberarse en el intestino; de fácil administración.

Si bien se trata de una opción terapéutica importante en el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridioides difficile*, mostrando tasas de curación del 70 al 90%; actualmente se están realizando numerosos estudios que indicarían su posible utilización en el tratamiento de otros trastornos asociados con la alteración de la microbiota intestinal, como la colitis ulcerosa, el síndrome de intestino irritable, el síndrome metabólico o la depresión. ⁽¹³⁾ Asimismo, existen informes de casos aislados en los que se ha empleado el TMF para el tratamiento de la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, o el síndrome de fatiga crónica. ⁽¹⁵⁾

Cada vez existen más pruebas de que, tal y como se ha explicado anteriormente, existe una influencia microbiana en el desarrollo de la EII, debido probablemente a una respuesta inflamatoria inadecuada hacia componentes de la barrera intestinal, que acaba desembocando en una situación de disbiosis. Es por ello que se ha planteado el razonamiento de que, del mismo modo que la aplicación del TMF en la infección por *C.difficile* puede revertir la alteración microbiana existente; se podría conseguir de igual forma para la reversión de la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y el síndrome de intestino irritable, entre otras muchas enfermedades.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La infección por *C. difficile* es la causa más frecuente de diarrea infecciosa en los pacientes hospitalizados o institucionalizados. Cualquier factor relacionado con la alteración de la microbiota intestinal, como edad avanzada, hospitalización, inmunosupresión, uso prolongado de antibióticos, etc., aumenta el riesgo de colonización por *C. difficile*. Si bien el tratamiento actual consiste en la administración, preferentemente oral, de vancomicina, metronidazol y/o fidaxomicina, alcanzando tasas de respuesta el torno al 90%; las tasas de recurrencia se cifran en torno al 20%, aumentando con cada episodio posterior.

Del mismo modo, el desequilibrio de la homeostasis microbiana conduce a la colonización e invasión de patógenos oportunistas en el intestino; aumentando el riesgo de la respuesta inmune exagerada del huésped y una inflamación crónica de la mucosa, lo que promueve el desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal.

El objetivo general de este estudio es evaluar la efectividad y seguridad del trasplante de microbiota fecal en el tratamiento y restauración de la microbiota de distintas patologías intestinales, siendo las principales la infección por *C. difficile*, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y el síndrome de intestino irritable; todo ello frente a placebo u otros fármacos de referencia.

El objetivo secundario del estudio es valorar la posible aparición de efectos adversos derivados del trasplante de microbiota fecal, así como el mantenimiento de una respuesta clínica sostenida en el tiempo.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DE ESTUDIO

Para realizar este trabajo acerca del tratamiento con TMF en las distintas patologías intestinales, se ha empleado el método o pregunta “PICO” (Tabla 3). Este método clarifica y organiza los objetivos del estudio, facilitando la elección de los criterios de inclusión y exclusión que se emplean posteriormente en la búsqueda bibliográfica. La pregunta o hipótesis de investigación planteada en este trabajo ha sido: “¿El trasplante de microbiota fecal es efectivo con fines terapéuticos en patologías intestinales, en comparación con placebo u otros fármacos de referencia?”.

4.2. PREGUNTA PICO

Tabla 3. Componentes de la pregunta PICO planteada.

Paciente	Pacientes adultos con patologías intestinales
Intervención	Trasplante de microbiota fecal
Comparación	Placebo u otras terapias de referencia
Outcome (resultado)	Remisión de la enfermedad, alivio de sintomatología, efectos adversos

4.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorizados, de acuerdo con los criterios establecidos en los Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) ⁽¹⁶⁾, utilizando la lista de verificación para revisiones sistemáticas y resúmenes estructurados (Anexo 2); y el correspondiente diagrama de flujo (Figura 3) donde se detalla el proceso de evaluación y selección.

Se ha realizado una búsqueda específica, consultando las bases de datos Web of Science (WoS), Cochrane, PubMed y el buscador ClinicalTrials de la U.S. National Library of Medicine. Además, se ha utilizado la herramienta CASPe para la selección de los artículos científicos, estableciéndose como límite de calidad una respuesta afirmativa en más de la mitad de los ítems. Para obtener unos resultados de máxima actualidad y evidencia científica posibles, se han empleado en la búsqueda los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con patología intestinal (infección por C. difficile, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable)
- Pacientes con edad superior a 18 años
- Ensayos clínicos controlados y estudios randomizados casos-control
- Resultados basados en efectividad clínica y seguridad
- Intervención con trasplante de microbiota fecal
- Estudios publicados en los últimos 5 años (2020 a 2025 incluidos)

Criterios de exclusión:

- Experimentación animal
- Estudios observacionales
- Estudios con otras intervenciones terapéuticas concomitantes al TMF
- Resultados provisionales
- Artículos no escritos en inglés o español

Infección por Clostridioides Difficile

En la estrategia de búsqueda se han empleado los siguientes términos MeSH “fecal microbiota transplantation” y “Clostridium difficile infection”, conectados por el operador booleano “AND”. Además, se han utilizado los filtros de “controlled clinical trial” y “randomized controlled trial”, así como un límite de búsqueda de los últimos 5 años. De esta forma, se han obtenido un total de 102 resultados entre las 4 bases de datos.

Colitis ulcerosa

En la estrategia de búsqueda se han empleado los siguientes términos MeSH “fecal microbiota transplantation” y “ulcerative colitis”, conectados por el operador booleano “AND”. Además, se han utilizado los filtros de “controlled clinical trial” y “randomized controlled trial”, así como un límite de búsqueda de los últimos 5 años. De esta forma, se han obtenido un total de 160 resultados entre las 4 bases de datos.

Enfermedad de Crohn

En la estrategia de búsqueda se han empleado los siguientes términos MeSH “fecal microbiota transplantation” y “Crohn’s disease”, conectados por el operador booleano “AND”. Además, se han utilizado los filtros de “controlled clinical trial” y “randomized controlled trial”, así como un límite de búsqueda de los últimos 5 años. De esta forma, se han obtenido un total de 11 resultados entre las 4 bases de datos.

Síndrome de intestino irritable

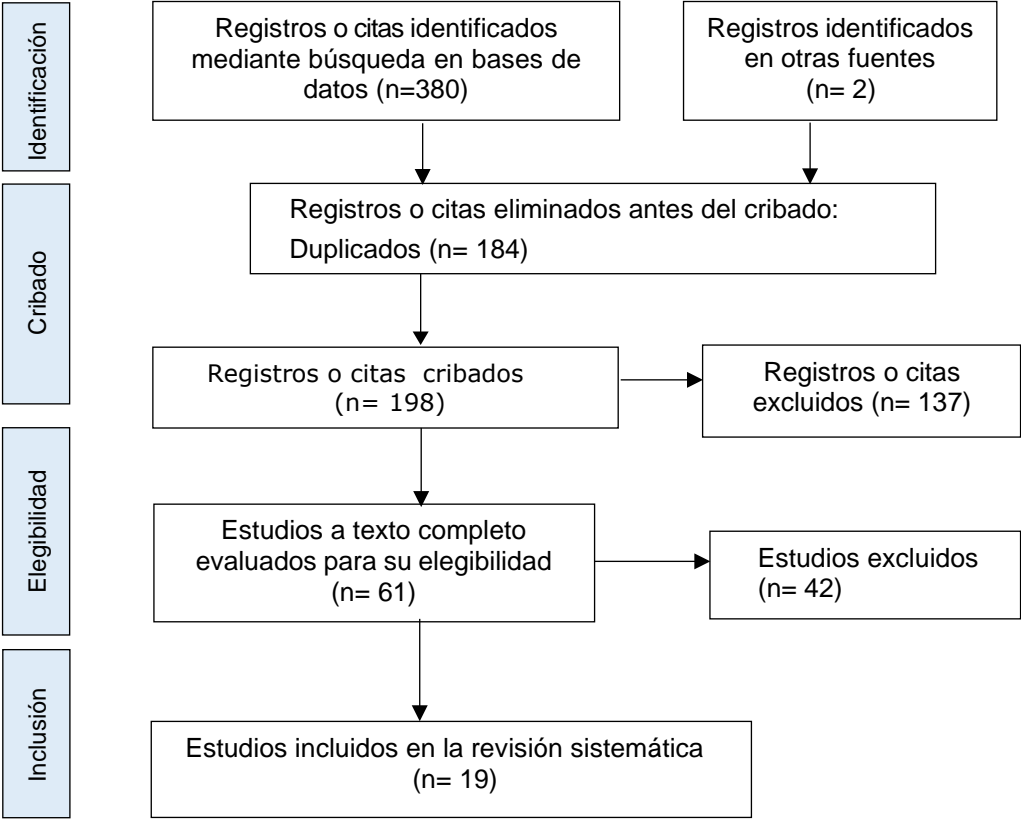
En la estrategia de búsqueda se han empleado los siguientes términos MeSH “fecal microbiota transplantation” e “irritable bowel syndrome”, conectados por el operador booleano “AND”. Además, se han utilizado los filtros de “controlled clinical trial” y “randomized controlled trial”, así como un límite de búsqueda de los últimos 5 años. De esta forma, se han obtenido un total de 107 resultados entre las 4 bases de datos.

Tabla 4. Términos DeCS y MeSH empleados en la búsqueda bibliográfica

DeCS	MeSH
Trasplante de microbiota fecal	Fecal microbiota transplantation
Infección por Clostridioides Difficile	Clostridium difficile infection
Colitis ulcerosa	Ulcerative colitis
Enfermedad de Crohn	Crohn’s disease
Síndrome de intestino irritable	Irritable bowel syndrome

Con esta búsqueda intensiva en las 4 bases de datos, se han recuperado un total de 380 artículos, y dos procedentes de otras fuentes (uno procedente de Elsevier; y el otro procedente de un ensayo clínico recuperado posteriormente, con resultados preliminares) (Figura 3). Posteriormente, en la fase de cribado se han eliminado aquellas referencias duplicadas, quedando 198 artículos. Se ha realizado una primera revisión por título, palabras clave y resumen, de los que 137 no han resultado de interés para el actual trabajo de investigación. Los 61 restantes han sido evaluados a texto completo, descartando 42 por no satisfacer los criterios de inclusión y exclusión de la búsqueda. Por tanto, finalmente se ha obtenido un resultado de 19 ensayos clínicos aleatorizados y estudios randomizados para incluir en la revisión sistemática.

Figura 3. Diagrama de flujo PRISMA



5. RESULTADOS

Todos los estudios incluidos en este apartado son ensayos clínicos prospectivos, la mayoría de ellos aleatorizados, enmascarados y comparados con placebo o con tratamiento de referencia; habiendo algunos casos de ensayos clínicos abiertos, o bien sin la existencia de grupo control. En el Anexo 3 se muestra una tabla explicativa con las características básicas de las escalas empleadas en los distintos ensayos clínicos, su nombre completo y la interpretación de sus posibles resultados.

5.1. INFECCIÓN POR CLOSTRIDIODES DIFFICILE

Los ensayos clínicos revisados en relación con el tratamiento con TMF para la infección por *C. difficile* se encuentran resumidos en las tablas de los Anexos 4-9, en base a sus resultados de eficacia clínica y efectos secundarios. ⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾

Los 6 artículos seleccionados estaban registrados en la base de datos ClinicalTrials de la U.S. National Library of Medicine, y se publicaron entre 2020 y 2024. En relación al período de tiempo en el que se desarrollaron los estudios, se encuentran diferencias tanto en su duración como en las fechas de su realización. El estudio de mayor duración fue *PUNCH CD2*, realizando un seguimiento de los pacientes durante un total de 24 meses. A continuación, se encuentran los estudios *PUNCH CD3*, *PRISM3* y *ECOSPOR III*, con un seguimiento total de 6 meses. Hubo un estudio que fue detenido a las 8 semanas de su inicio por cuestiones éticas, al obtener unas tasas de remisión de la enfermedad muy superiores en el grupo intervención con TMF frente al grupo placebo.

La totalidad de los estudios son ensayos clínicos aleatorizados, enmascarados y controlados con placebo, así como prospectivos; a excepción del estudio *MBK-01*, realizado en España y todavía en resultados preliminares, que se trata de un ensayo clínico aleatorizado, abierto y controlado con tratamiento de referencia (Fidaxomicina). De los 5 artículos restantes, cuatro de ellos eran estudios multicéntricos, realizados simultáneamente en Estados Unidos y Canadá; a excepción del estudio *EarlyTMF*, que se llevó a cabo únicamente en un hospital de Aarhus, Dinamarca.

El estudio con mayor número de pacientes incluidos fue *PUNCH CD3*, con 267 pacientes. Por el contrario, el estudio *EarlyTMF* incluyó únicamente a un total de 42 pacientes, siendo el de menor tamaño muestral. Entre las características de la población a estudio, destacan la edad, el sexo, el número de episodios previos de infección por *C. difficile*, el método de prueba de confirmación de ICD, y el tratamiento antibiótico recibido en las recurrencias previas, entre otras. El total de artículos admitieron pacientes mayores de 18 años, encontrándose la mayoría de ellos en una media de 60-65 años. En relación al sexo de la población, hubo un predominio del sexo femenino en la mayoría de los artículos seleccionados, superior al 50% en todos ellos. Asimismo, la mayoría de los pacientes fueron de raza blanca, alcanzando a ser más del 90% de las poblaciones a estudio.

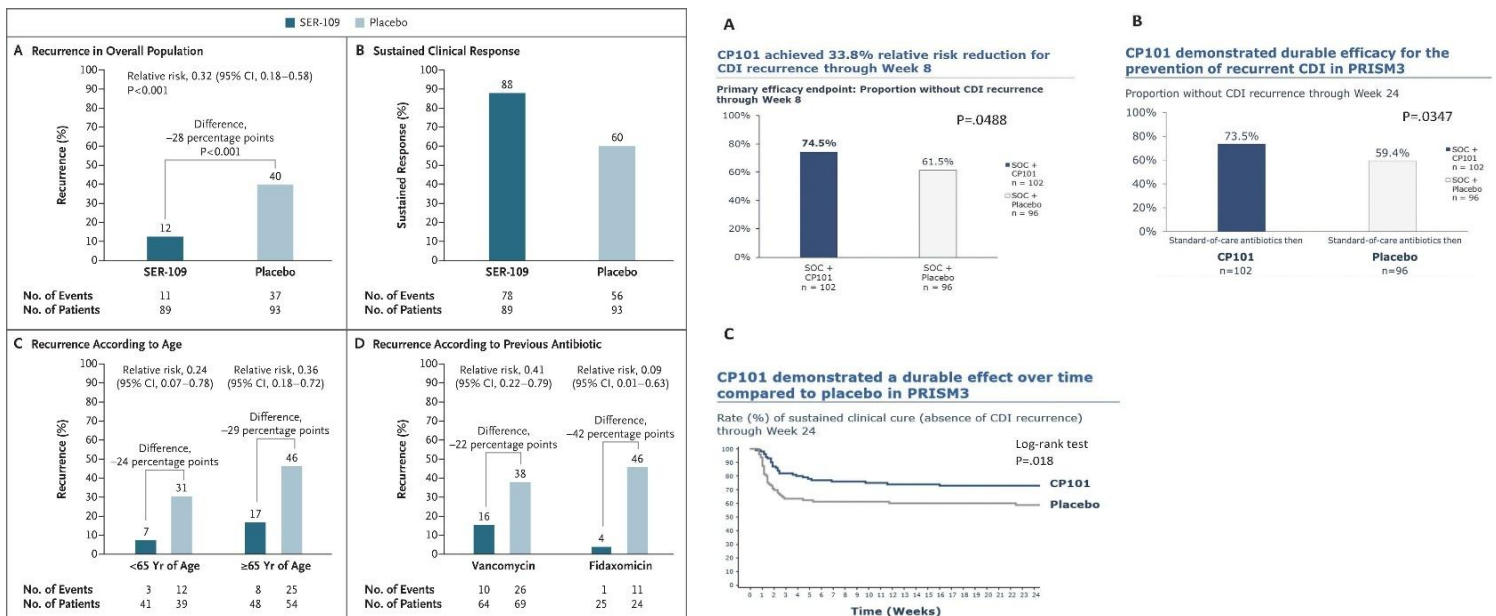
Empezando con el análisis de la población incluida en los estudios, *PUNCH CD2* incluyó a pacientes diagnosticados de ≥ 3 episodios de infección recurrente por *C. difficile* (IRCD), o ≥ 2 episodios graves que requirieron hospitalización durante el año anterior; mientras que *ECOSPOR III* incluyó a pacientes con ≥ 3 episodios de IRCD, incluyendo el episodio agudo actual. Por su parte, tanto *PRISM3* como *PUNCH CD3* incluyeron pacientes con ≥ 1 recurrencia de IRCD, con prueba positiva de *C. difficile* (diagnosticada por PCR o ELISA). El estudio *EarlyTMF*, a diferencia de los anteriores cuatro estudios, incluyó en el estudio pacientes con una primera o segunda infección por *C. difficile*, definida como ≥ 3 deposiciones acuosas por día y una prueba de PCR de *C. difficile* positiva. Por otro lado, en lo que respecta a la preparación de los pacientes, en todos los estudios se realizó un tratamiento antibiótico estándar previo a la administración del TMF o del placebo; pudiendo ser vancomicina, fidaxomicina o metronidazol. Por ejemplo, en el estudio *ECOSPOR III*, el 72-74% de pacientes recibieron vancomicina, frente al 26-28% tratados con fidaxomicina.

En el caso del estudio *PRISM3*, el 86,4% recibieron vancomicina, el 20,2% fidaxomicina, y el 3% restante metronidazol. De manera similar se procedió en los otros dos estudios, *PUNCH CD2* y *PUNCH CD3*.

Centrándonos en el tratamiento empleado en el grupo sometido al TMF, RBX2660 se trata de un bioterapéutico vivo compuesto a partir de una mezcla de microorganismos derivados de heces humanas de donantes sanos, administrado vía enema rectal. En el caso del estudio *PUNCH CD2*, se administró una o dos dosis en función del grupo de estudio al que perteneciese el paciente; mientras que en el estudio *PUNCH CD3*, se administró una dosis única de enema. Por el contrario, tanto *ECOSPOR III* como *PRISM3* son tratamientos administrados en forma de cápsulas orales. En el caso del estudio *ECOSPOR III*, se trata de un tratamiento basado en esporas de Firmicutes purificadas, procedentes de donantes seleccionados, y administrado en forma de 4 cápsulas diarias durante 3 días; mientras que en el estudio *PRISM3*, se realizó una administración única de 10 cápsulas orales. En lo que respecta a la composición del placebo empleado, los estudios con RBX2660 utilizaron como placebo una suspensión de solución salina y crioprotector, administrada por vía rectal; mientras que en el caso de CP101 y SER109, fueron cápsulas en apariencia similares al tratamiento, pero sin contenido activo (microbiota liofilizada).

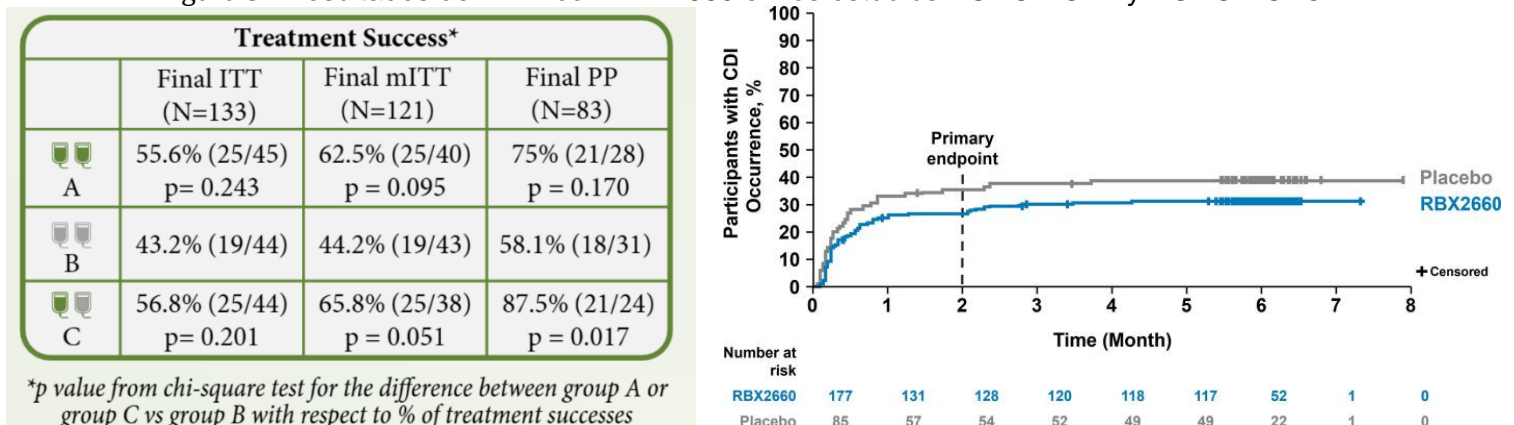
Pasando a comentar los resultados de eficacia y tasas de remisión clínica sostenida y recaídas, a las 8 semanas tras el tratamiento con TMF, los estudios *ECOSPOR III* y *PRISM3* fueron los que mostraron una mayor reducción significativa en las recurrencias, en comparación con el placebo. El primero de ellos mostró unas tasas de recurrencia del 12% en el grupo con SER109, frente al 40% en el grupo placebo; con un riesgo relativo del 0,32 (IC 95%: 0.18-0.58; $p < 0.001$), indicando por tanto que podría considerarse el TMF como un factor protector en el riesgo de recurrencias de ICD. Asimismo, mostró unas tasas de respuesta clínica sostenidas del 88% en el grupo intervención frente al 60% en el grupo placebo; presentando la mayoría de las recurrencias dentro de las primeras 2-4 semanas después del tratamiento. Por su parte, CP101 mostró unas tasas de recurrencia del 25,5% en el grupo intervención, frente al 38,5% obtenido en el grupo placebo; consiguiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos del 13% ($p = 0.0347$). A las 24 semanas post-tratamiento, si bien hubo ciertos casos de recaídas en ambos grupos, un aumento del 1% en el grupo intervención frente a un 2,1% en el grupo placebo, las diferencias entre ambos grupos fueron mayores, incluso al conseguir una durabilidad de la respuesta clínica (14,1% de diferencia estadísticamente significativa; $p = 0.0347$).

Figura 4. Resultados de respuesta clínica y tasas de recurrencia con SER109 vs CP101



En relación a los estudios *PUNCH CD2* y *PUNCH CD3*, realizados ambos con el bioterapéutico RBX2660, se pueden determinar algunas diferencias entre ambos. El primero de ellos realizó el ensayo clínico con 3 brazos, en función de administrar una dosis de RBX2660, dos dosis de RBX2660, o bien placebo. Al analizar los resultados obtenidos en el éxito de remisión de la ICD, se obtuvieron mejores resultados administrando una dosis de TMF (56,8%) frente a dos dosis (55,6%), y en comparación con el grupo placebo (43,3%). Sin embargo, las diferencias no fueron significativas al realizar el análisis por intención de tratar ($p>0.05$); pero sí lo fueron al realizar el análisis por protocolo, obteniendo una tasa de éxito del tratamiento del 87,5% en el grupo con una dosis de TMF ($p=0.017$). A los pacientes no respondedores, se les ofreció la posibilidad de recibir dos dosis de RBX2660 administrados con 7+/- 2 días de diferencia, en un ensayo de brazo abierto, con el objetivo de realizar un seguimiento a largo plazo de los posibles efectos adversos del TMF durante 24 meses. Estos resultados llevaron a realizar el siguiente estudio, *PUNCH CD3*, donde se administró una sola dosis de RBX2660 vía enema rectal frente a una dosis de placebo. En este estudio sí que se obtuvieron unas tasas de éxito del tratamiento, valorado como ausencia de diarrea por ICD, muy superiores en el grupo intervención (70,6%) con respecto al grupo placebo (57,5%); con una diferencia estadísticamente significativa del 13,1% (probabilidad posterior de superioridad: 0.991). Asimismo, a las 24 semanas de seguimiento, más del 90% de los pacientes que habían respondido a las 8 semanas, mantuvieron la respuesta clínica hasta los 6 meses.

Figura 5. Resultados del TMF con RBX2660 en los estudios *PUNCH CD2* y *PUNCH CD3*



En lo que respecta a los cambios detectados en la microbiota de los pacientes tras el TMF, en el estudio *ECOSPOR III* se observó un aumento en los ácidos biliares secundarios, que inhiben la germinación de esporas de *C. difficile*; así como un aumento de la diversidad de la microbiota intestinal, con un aumento en la abundancia de Firmicutes (especialmente las familias Ruminococcaceae y Lachnospiraceae) y un descenso de bacterias proinflamatorias Enterobacteriaceae, gracias a la acción de SER109. Por su parte, en el estudio *PRISM3*, la acción de CP101 aumentó significativamente la diversidad α de la microbiota intestinal, mostrando un incremento de OTU a las 1 y 8 semanas, además de un aumento en la síntesis de ácidos biliares secundarios. Por el contrario, los estudios con RBX2660 no proporcionaron datos específicos de cambios en la diversidad alfa o beta de la microbiota, aunque se observó una reducción en la carga de *C. difficile*.

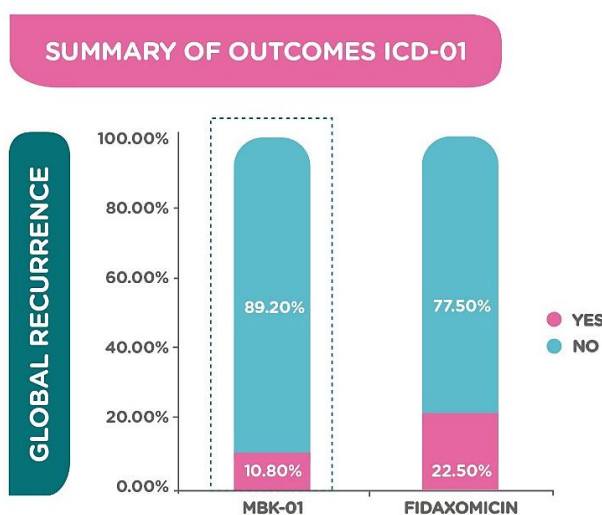
Por otro lado, en referencia al estudio *EarlyTMF*, a diferencia de los anteriores estudios, éste fue detenido tras realizar el primer análisis provisional de datos al encontrar unas tasas de resolución de la ICD muy superiores en el grupo tratado con TMF frente al grupo tratado con placebo, con una significación estadística de $p<0.001$; y una reducción del riesgo absoluto del 57% (IC del 95%: 33-81). Los resultados obtenidos, 90,5% de resolución de la infección en el grupo intervención frente al 33,3% en el grupo placebo, sugirieron que el TMF podría ser un tratamiento de primera línea altamente eficaz y superior al tratamiento estándar con vancomicina para las infecciones iniciales por

C.difficile, consiguiendo una resolución clínica mucho más sostenida en el tiempo que con el uso de antibiótico.

Finalmente, en lo que respecta a los eventos adversos registrados en los distintos ensayos clínicos, la mayoría de ellos tienen en común las características de intensidad leve a moderada, siendo principalmente EA de naturaleza gastrointestinal (diarrea, flatulencia, dolor abdominal, distensión). Fueron registradas dos muertes en el estudio *PUNCH CD3*, tres muertes en el estudio *ECOSPOR III*, y una muerte en el estudio *PRISM3*, siendo ninguna de ellas considerada en relación con el tratamiento con TMF. Únicamente en el estudio *PUNCH CD2* se registraron tres EA graves, que se consideraron posiblemente relacionados con el tratamiento con RBX2660 (estreñimiento, leucemia mieloide aguda recurrente, dolor abdominal).

Mención aparte para el estudio *MBK-01* que, a diferencia de todos los estudios anteriormente comentados, es el único que ha incluido en el ensayo clínico tanto pacientes que han sufrido un primer episodio de ICD, como recurrencias posteriores; definido el episodio de diarrea como ≥ 3 deposiciones/24h al inicio del episodio, junto con una prueba positiva de *C. difficile* (diagnosticada por PCR o detección directa de toxinas en heces). En este ensayo clínico se ha administrado una dosis única de 4 cápsulas de MBK-01 (microbiota fecal liofilizada procedente de donantes sanos) por vía oral, frente a fidaxomicina oral durante 10 días. Aunque los resultados son todavía preliminares, ya que se está haciendo un seguimiento de los pacientes durante 6 meses tras el inicio del tratamiento; se pueden determinar ya algunas conclusiones del mismo. En la población global, que incluye tanto pacientes con un primer episodio de la infección como recurrencias posteriores, el 89,19% de los pacientes tratados con MBK-01 estuvieron libres de recurrencias a las 8 semanas de tratamiento, frente al 77,5% del grupo tratado con fidaxomicina. Por tanto, se concluyó la no inferioridad de MBK-01 frente a fidaxomicina en eficacia y seguridad en el tratamiento de ICD ($p=0.013$). Realizando a continuación un análisis por subgrupos, MBK-01 también demostró ser no inferior a fidaxomicina en los casos primarios de ICD (1:1); y en pacientes que no habían recibido tratamiento antibiótico previo con vancomicina ($p<0.01$), al tener una eficacia del 100% frente al 80% de fidaxomicina en este último subgrupo. Por su parte, en el subgrupo de pacientes con recurrencia de ICD, hubo una diferencia significativa en proporciones de 0.4279 ($p=0.014$), lo que demostró no solamente la no inferioridad, sino la superioridad del tratamiento de MBK-01 frente a fidaxomicina en la resolución de la infección (1:7). Si bien el estudio todavía no ha publicado los resultados finales, por el momento solo se han registrado EA leves relacionados con el tratamiento, de naturaleza gastrointestinal (principalmente cuadros de diarrea); concluyendo el 100% de seguridad del tratamiento con MBK-01 (no hay EA severos registrados).

Figura 6. Tasas de recurrencia en la población global tras el TMF, del estudio *MBK-01*



5.2. COLITIS ULCEROSA

Los ensayos clínicos revisados en relación con el tratamiento con TMF para la Colitis Ulcerosa se encuentran resumidos en las tablas de los Anexos 10-14, en base a sus resultados de eficacia clínica y efectos secundarios. ⁽²³⁾⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

De los 5 artículos seleccionados, publicados entre 2020 y 2023, tres de ellos estaban registrados en la base de datos ClinicalTrials, *Huang et al.*, *Chen et al.* y *Lahtinen et al.* En relación al período de tiempo en el que se llevaron a cabo los estudios, el estudio de mayor duración fue *Fang et al.*, realizando un seguimiento de los pacientes durante un total de 24 meses. A continuación, se encuentran los estudios *Haifer et al.* y *Lahtinen et al.*, con un seguimiento de 14 y 12 meses, respectivamente. Seguidamente del estudio *Chen et al.*, con un seguimiento de 6 meses; y, finalmente, *Huang et al.*, que no continuó el estudio más allá de las 12 semanas.

En lo que respecta a las características de los estudios, todos son ensayos clínicos prospectivos, si bien el estudio *Huang et al.* se trata de un ensayo clínico abierto y controlado con tratamiento de referencia (glucocorticoides); siendo el resto de los estudios ensayos clínicos aleatorizados y enmascarados. En referencia a estos últimos, *Fang et al.* fue controlado con tratamiento de referencia; *Haifer et al.* y *Lahtinen et al.* fueron controlados con placebo; mientras que el estudio *Chen et al.* no utilizó un grupo control, sino que se valoraron las tasas de remisión clínica y mejoría de la CU con dos formas distintas de administración del TMF. 3 de los 5 artículos fueron realizados en China; a excepción de los estudios *Haifer et al.*, que se realizó en Australia; y *Lahtinen et al.*, que se realizó en Finlandia.

El estudio con mayor número de pacientes incluidos fue *Huang et al.* con un total de 122 pacientes; seguido de los estudios *Lahtinen et al.* con 48 pacientes, y *Haifer et al.* con 35 pacientes que completaron el estudio. Por su parte, *Chen et al.* incluyó únicamente 9 pacientes, si bien fue el único de los cinco estudios que trabajó con pacientes con CU activa moderada a severa. Entre las características de la población a estudio, se valoraron la edad de inicio y de diagnóstico de la enfermedad, la duración de la misma, el historial de tratamiento recibido; así como la puntuación total de Mayo y Mayo endoscópica, y otros parámetros analíticos tales como PCR, hemoglobina o albúmina. El total de los artículos admitieron pacientes mayores de 18 años, con una media en torno a los 43-51 años; y con un claro predominio del sexo masculino, siendo superior al 60% en la mayoría de ellos.

Comenzando con el análisis de la población incluida en los estudios, *Lahtinen et al.* fue el único que incluyó pacientes con CU en remisión, si bien realizó una distinción en subgrupo A y B en función de si tenían unos valores de calprotectina fecal < 200 µg/g y una puntuación clínica Mayo <3, o calprotectina fecal ≥ 200 µg/g y una puntuación clínica Mayo ≥ 3 al inicio, respectivamente. Por su parte, tanto los estudios *Haifer et al.* como *Huang et al.* y *Fang et al.* incluyeron a pacientes con CU activa leve a moderada, definida como una colitis activa por una puntuación total de Mayo de 4 a 10, y una puntuación endoscópica de Mayo ≥1. La diferencia entre ellos fue que el primer estudio fue el único que empleó un tratamiento antibiótico previo al TMF de 2 semanas de duración, con amoxicilina, metronidazol y doxiciclina; a diferencia del segundo y tercer estudio, que no emplearon tratamiento previamente, e incluyeron pacientes que no habían respondido previamente a tratamiento monoterápico con 5-ASA. El estudio *Chen et al.*, a diferencia de los anteriores cuatro estudios, incluyó pacientes con CU activa moderada a severa, definida como una puntuación total Mayo entre 6 y 10, y una subpuntuación endoscópica ≥2. Algunos de los criterios de exclusión empleados en los estudios fueron la existencia de infecciones recientes, embarazo, o el uso reciente de glucocorticoides, inmunomoduladores o agentes biológicos.

Centrándonos en el tratamiento empleado en el grupo intervención con TMF, todos los estudios administraron el preparado de heces frescas mezcladas con solución salina, vía endoscópica; a excepción de *Haifer et al.*, que proporcionó el TMF en forma de liofilizado oral, durante 8 semanas de duración. *Lahtinen et al.* y *Fang et al.* administraron un único TMF vía colonoscopia; *Huang et al.* administró el TMF durante 3 días consecutivos (primer día vía spray endoscópico, segundo y tercer día vía enema de retención); mientras que *Chen et al.* administró tres veces el TMF (días 1, 3 y 5), vía SNJ o vía STE. En lo que respecta al placebo, *Haifer et al.* y *Lahtinen et al.* fueron los únicos que incluyeron un grupo control con placebo, el primero utilizó una suspensión de celulosa microcristalina encapsulada y el segundo una suspensión autóloga de las propias heces de los pacientes; mientras que el resto de los estudios empleó tratamientos de referencia (glucocorticoides, mesalazina).

Pasando a comentar los resultados de eficacia y tasas de remisión clínica y endoscópica, los estudios *Huang et al.* y *Fang et al.* fueron los que trataron pacientes con CU activa leve a moderada que no respondieron a 5-ASA; utilizando en el grupo control tratamiento convencional (corticoides, mesalazina). En el primer estudio, se demostró que el TMF era tan efectivo como los glucocorticoides en la inducción de la remisión de la enfermedad; alcanzando a las 12 semanas unas tasas de remisión clínica y endoscópica del 54,8% y 30,6% respectivamente, en el grupo intervención, frente al 48,3% y 28,3% respectivamente, del grupo control con glucocorticoides. La puntuación total de Mayo disminuyó significativamente en los grupos TMF y control tras las intervenciones ($p < 0.001$, respectivamente); si bien no se encontró diferencia significativa entre los dos grupos en la semana 12. Por su parte, y a diferencia del primer estudio en el que se administró el TMF durante tres días consecutivos, *Fang et al.* administró vía colonoscopia una sola dosis de TMF, alcanzando la remisión clínica y endoscópica a las 8 semanas en el 90% de pacientes del grupo TMF, frente al 50% del grupo control. La puntuación de Mayo en el grupo del TMF, con respecto a la del grupo control, disminuyó significativamente cuando se reevaluó en la semana 4 ($p = 0.001$) y en la semana 8 ($p = 0.019$); pero sin diferencias significativas tras 6 meses del tratamiento. Además, el TMF en monoterapia mostró una remisión sostenida sin medicación a largo plazo (24 meses), en el 62,5% de los pacientes.

Figura 7. Mejoría clínica y remisión endoscópica tras TMF, del estudio *Huang et al.*

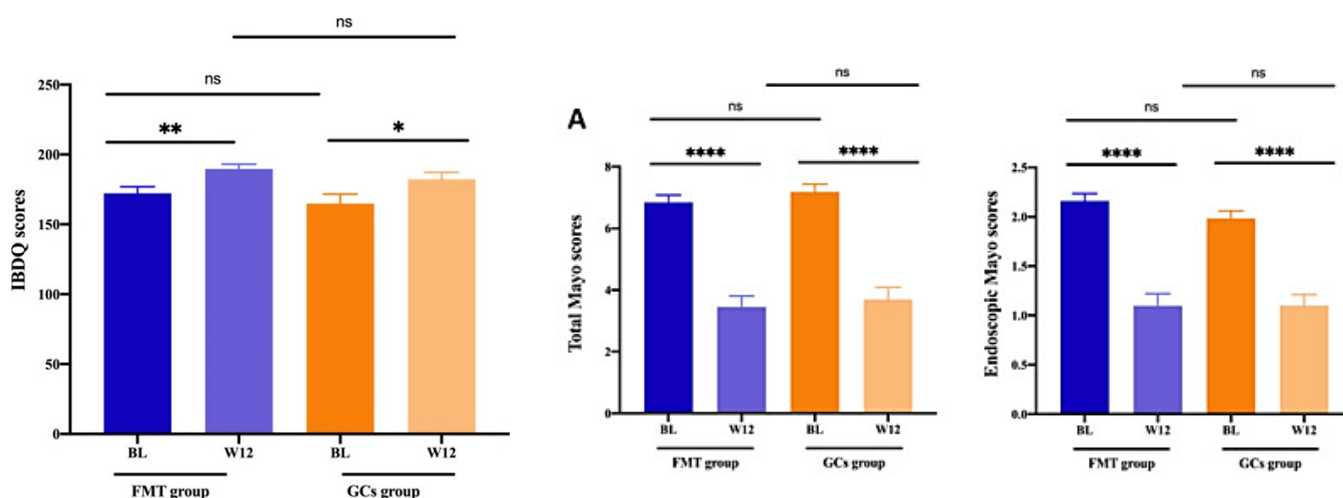
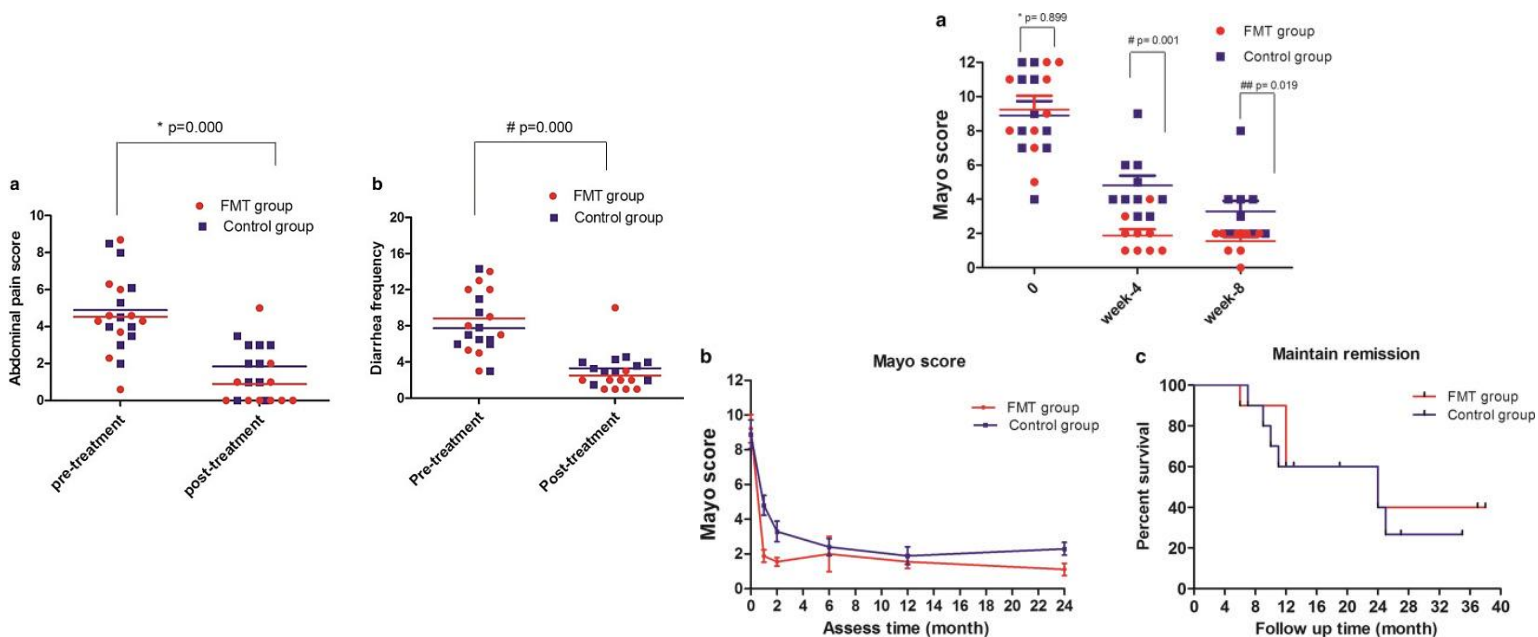


Figura 8. Remisión clínica y endoscópica tras TMF, del estudio *Fang et al.*



Continuando con la valoración del tratamiento de la CU activa, se encuentra el estudio *Haifer et al.* que, a diferencia de los dos anteriores, valoró la eficacia del TMF administrado por vía oral, tras un tratamiento antibiótico previo 2 semanas antes; consiguiendo, en la semana 8, una remisión clínica sin corticoides con remisión o respuesta endoscópica (puntuación total de Mayo ≤ 2) en el 53% de pacientes del grupo TMF frente al 15% del grupo placebo (diferencia 38,3%, $p=0.027$). Asimismo, entre los pacientes respondedores al TMF, que ingresaron en la fase de mantenimiento y se asignaron aleatoriamente para continuar o no con la terapia, el 100% de los que continuaron con TMF siguieron en remisión clínica, endoscópica e histológica a los 14 meses. Siguiendo en esta misma línea, el estudio *Lahtinen et al.* examinó el efecto de un único TMF mediante colonoscopia en el mantenimiento de pacientes con CU en remisión. Si bien se consiguió un mantenimiento de la remisión durante 12 meses en el 54% de pacientes del grupo TMF frente al 41% del grupo placebo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.660$). Además, se identificó un descenso significativo de la calidad de vida en el grupo intervención con respecto al grupo placebo, a los 4 meses ($p=0.017$); sin diferencias significativas en el número de recaídas ni en la bioquímica sanguínea a los 12 meses entre grupos. Concluyendo, por tanto, que los resultados no respaldan la aplicación de un único TMF para el mantenimiento de la remisión de la CU.

Por otro lado, en referencia al estudio *Chen et al.*, a diferencia de los anteriores estudios, fue el único que no trabajó con un grupo control; sino que valoró la eficacia del TMF mediante preparación lavada, administrado por vía NSJ frente a STE. La respuesta clínica a las 2 semanas, valorada como una reducción en la puntuación Mayo ≥ 3 , se consiguió en el 77,8% de los pacientes; así como una remisión clínica y endoscópica sostenida a las 12 semanas (puntuación Mayo=0) en el 55,6% y 33,3% de los pacientes, respectivamente. Si bien no hubo diferencias significativas entre las dos vías de administración ($p>0.05$); los resultados fueron positivos, ya que hubo 2 pacientes (22,2%) que mantuvieron la remisión clínica y endoscópica hasta 6 meses después del TMF.

En relación a los cambios detectados en la microbiota de los pacientes tras el TMF, la mayoría de los estudios no realizaron análisis detallados de la misma. El estudio *Fang et al.* determinó un aumento en la diversidad de la microbiota, así como cambios específicos en la abundancia de Bacteroidetes, Proteobacteria y Prevotella tras el TMF; *Huang et al.* constató una disminución significativa de TNF- α e IL-6 en los respondedores al TMF; y *Chen et al.* concluyó que hubo una mejoría o normalización de los niveles de PCR a las 2 semanas en todos los pacientes, excepto dos.

Finalmente, en lo que respecta a los eventos adversos registrados en los distintos estudios, la mayoría de ellos fueron leves y autolimitados, de naturaleza gastrointestinal (dolor abdominal leve, diarrea, estreñimiento, fatiga); *Fang et al.* reportó un paciente con infección por 1VEB, dos semanas después del TMF, que se resolvió con tratamiento antiviral.

5.3. ENFERMEDAD DE CROHN

Los ensayos clínicos revisados en relación con el tratamiento con TMF para la enfermedad de Crohn se encuentran resumidos en las tablas de los Anexos 15-17, en base a sus resultados de eficacia clínica y efectos secundarios. ⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾

De los 3 artículos seleccionados, todos publicados en 2020, dos de ellos estaban registrados en la base de datos ClinicalTrials, *Sokol et al.* y *Xiang et al.* Este último fue el estudio de mayor duración, con un seguimiento de los pacientes a largo plazo en torno a 43 meses, seguido del estudio *Sokol et al.*, con una duración de 6 meses. Por su parte, el estudio *Yang et al.* fue el que presentó un seguimiento más limitado, tan solo de 8 semanas. Asimismo, las características de los estudios fueron algo diversas, ya que el estudio de *Sokol et al.* fue el único controlado con placebo y simple ciego; mientras que los otros dos estudios no fueron controlados con placebo, sino que valoraron las tasas de remisión clínica y mejora de la sintomatología de la EC tras la administración del TMF. Todos los estudios fueron prospectivos y aleatorizados.

El estudio con mayor número de pacientes incluidos fue *Xiang et al.* con un total de 174 pacientes; seguido del estudio *Yang et al.* con 27 pacientes que completaron el estudio. Por su parte, *Sokol et al.* incluyó únicamente 17 pacientes, si bien fue el único de los tres estudios que trabajó con grupo control y grupo placebo. Entre las características de la población a estudio, se valoraron la edad de inicio y de diagnóstico de la enfermedad, la duración de la misma, el historial de tratamiento recibido, así como algunos parámetros analíticos tales como PCR o albúmina, entre otros. La media de edad de los pacientes fue de 33-38 años en todos los estudios; con un claro predominio del sexo masculino, siendo superior al 50% en todos ellos.

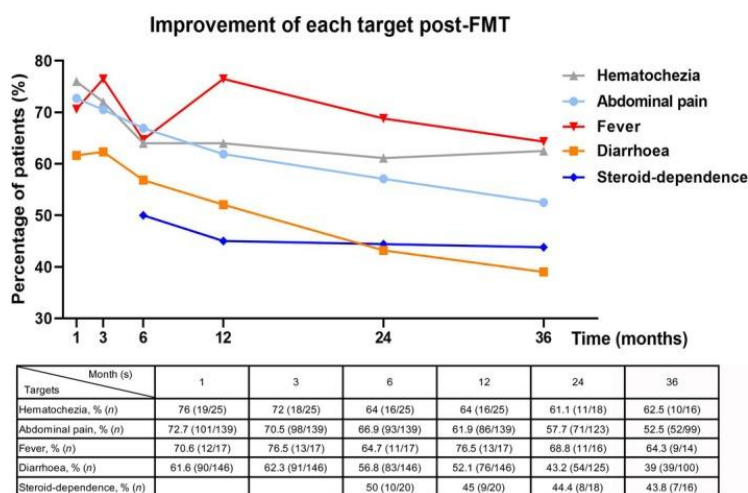
Comenzando con la población incluida en los estudios, *Sokol et al.* fue el único que incluyó pacientes en remisión clínica inducida con corticoides (Índice de Harvey <5); mientras que *Xiang et al.* y *Yang et al.* incluyeron a pacientes con EC activa. Los objetivos de *Xiang et al.* fueron valorar la mejoría de distintos síntomas (dolor abdominal, diarrea, hemorragia, fiebre, fístulas, etc.); mientras que *Yang et al.* valoraron la remisión del CDAI tras la administración del TMF. Algunos de los criterios de exclusión empleados en los estudios fueron la existencia de cirugías recientes, fístulas o abscesos; así como el uso reciente de antibióticos o probióticos.

Centrándonos en el tratamiento empleado en el grupo sometido al TMF, todos los estudios administraron el preparado de heces frescas de donantes sanos, vía endoscópica. *Sokol et al.* administró un único TMF vía colonoscopia; *Yang et al.* administró dos TMF, uno inicial y otro a la semana, vía gastroscopia o vía colonoscopia; mientras que *Xiang et al.* iniciaron con un TMF administrado en intestino medio, pero llegaron a realizarse múltiples TMF en algunos pacientes (un promedio de 3,5 ciclos por paciente). En lo que respecta al placebo, *Sokol et al.* fue el único que incluyó un grupo control con placebo (solución salina fisiológica), mientras que los otros dos estudios no tuvieron grupo control.

Pasando a comentar los resultados de eficacia y tasas de respuesta y remisión clínica, todos los estudios mostraron mejoría clínica significativa a las 4-8 semanas, con tasas de remisión clínica que variaron entre el 50 y el 87,5%. Sin embargo, fue el estudio de *Xiang et al.* quien registró una remisión sostenida en el 20,1% de los pacientes tras un seguimiento prolongado (mediana de 43 meses). Asimismo, también demostró que el TMF

fue efectivo en la mejora de los síntomas específicos de la EC, especialmente el dolor abdominal y la hemorragia, con mejorías del 72,7% y 76%, respectivamente. También se logró un período de remisión libre de esteroides a los 6 meses en el 50% de los pacientes.

Figura 9. Mejoría de los objetivos terapéuticos post-TMF del estudio *Xiang et al.*



En el caso de *Sokol et al.* se detectó una remisión clínica libre de esteroides a las 10 semanas en el 87,5% de pacientes del grupo TMF, frente al 44,4% del grupo control; así como una mejora significativa del índice endoscópico en el grupo control a las 6 semanas ($p=0.03$), y una estabilidad de los valores de proteína C reactiva. En el seguimiento a largo plazo, el 50% de los pacientes del grupo TMF mantuvo la remisión a las 24 semanas, con una tasa del 37,5% de recaídas; frente al 11,1% de recaídas registradas en el grupo placebo. De forma similar fueron los resultados del estudio *Yang et al.*, que mostraron una respuesta clínica del 77,8% de los pacientes, así como una remisión clínica de la EC activa del 66,7% de los pacientes a las 8 semanas. En lo que respecta a las formas de administración, no hubo diferencias significativas en los resultados vía gastroscopia o colonoscopia.

En relación a los cambios detectados en la microbiota de los pacientes tras el TMF, *Xiang et al.* no realizaron un análisis detallado de la microbiota; y los dos estudios restantes demostraron un aumento de la diversidad microbiana (OTU y Shannon) tras el TMF, con una reducción de las bacterias proinflamatorias y un aumento en la proporción de bacterias beneficiosas, como *Faecalibacterium* o *Roseburia*, entre otras.

Finalmente, en lo que respecta a los eventos adversos registrados en los distintos estudios, la mayoría de ellos fueron considerados leves y transitorios (diarrea, dolor abdominal, reflujo), sin registrarse ninguno de gravedad; y cuatro muertes fueron reportadas en el seguimiento del estudio de *Xiang et al.*, ninguna relacionada con el TMF.

5.4. SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Los ensayos clínicos revisados en relación con el tratamiento con TMF para el Síndrome de Intestino Irritable se encuentran resumidos en las tablas de los Anexos 18-22, en base a sus resultados de eficacia clínica y efectos secundarios. ⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

Los 5 artículos seleccionados estaban registrados en la base de datos ClinicalTrials de la U.S. National Library of Medicine, a excepción del estudio *Hamazaki et al.*; y se publicaron todos ellos entre 2020 y 2023. En relación al período de tiempo en el que se desarrollaron los estudios, el estudio de mayor duración fue *El-Salhy et al. (2022)*, realizando un

seguimiento a largo plazo de los pacientes durante 3 años; tras haber realizado un estudio previo en 2020 de 3 meses de duración. A continuación, se encuentra el estudio *Holvoet et al.*, con un seguimiento total de 1 año; seguido de los dos estudios restantes, *Yau et al.* y *Hamazaki et al.*, ambos con un seguimiento de 12 semanas.

En lo que respecta a las características de los estudios, 4 de los 5 artículos son ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y enmascarados, controlados con placebo. Dos de ellos, realizados por *El-Salhy et al.*, fueron llevados a cabo en Noruega; *Yau et al.* fue realizado en China; y *Holvoet et al.* fue realizado en Bélgica. El estudio restante, *Hamazaki et al.*, realizado en China, fue un ensayo clínico prospectivo y abierto, de un solo brazo y sin control con placebo, para valorar la mejora de la sintomatología del SII tras la administración del TMF.

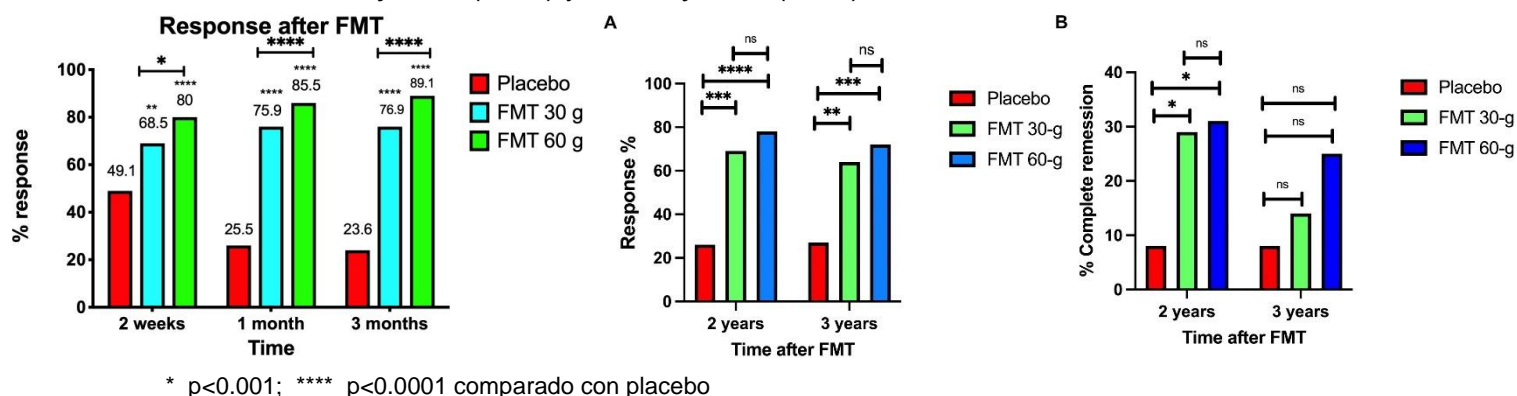
El estudio con mayor número de pacientes incluidos fue *El-Salhy et al. (2020)*, con 165 pacientes. Por el contrario, el estudio *Hamazaki et al.* incluyó únicamente a un total de 17 pacientes, siendo el de menor tamaño muestral. Entre las características de la población a estudio, destacan la edad, el sexo, el tipo de SII que presentan (diarrea, estreñimiento, mixto), la duración de la enfermedad, el historial de tratamiento recibido, así como las puntuaciones en distintas escalas usadas para valorar la gravedad de la sintomatología (IBS-SSS, BSFS, entre otras). El total de artículos admitieron pacientes mayores de 18 años, siendo la edad media de 40-50 años. En relación al sexo de la población, hubo un predominio del sexo masculino en la mayoría de los artículos, superior al 50%; a excepción de los estudios realizados por *El-Salhy et al.*, que tuvieron un componente femenino en torno al 80%.

Empezando con el análisis de la población incluida en los estudios, tanto *Hamazaki et al.* como *Holvoet et al.* incluyeron pacientes diagnosticados de SII refractario. El primero de ellos utilizó los criterios de Roma IV ⁽³⁶⁾, considerando refractario una ausencia de respuesta al tratamiento existente durante más de un año; mientras que el segundo estudio empleó los criterios diagnósticos de Roma III, y considero la refractariedad en base a un fracaso de más de 3 terapias convencionales. Asimismo, *Hamazaki et al.* incluyó pacientes tanto con predominio de diarrea (SII-D) como de estreñimiento (SIII-E); si bien *Holvoet et al.* eligió pacientes con predominio de diarrea o mixto (SII-M) y síntomas severos de distensión abdominal. Por su parte, los estudios *El-Salhy et al. (2020)* y *El-Salhy et al. (2022)* incluyeron pacientes diagnosticados según los criterios Roma IV, de SII moderado a grave (todos los subtipos: SII-D, SIII-E, SII-M), indicado por una puntuación ≥ 175 en la escala IBS-SSS. El estudio *Yau et al.*, a diferencia de los anteriores cuatro estudios, incluyó en el ensayo clínico a pacientes solamente con predominio de diarrea (SII-D), diagnosticados según los criterios Roma III. Por otro lado, en lo que respecta a la preparación de los pacientes, ninguno de los estudios administró tratamiento antibiótico previo; siendo un criterio de exclusión el uso de antibióticos o probióticos en las semanas previas al tratamiento, así como la existencia de enfermedad sistémica, embarazo, cirugías recientes, o trastornos psiquiátricos, entre otros.

En relación al tratamiento empleado en el grupo sometido al TMF, todos los estudios administraron el preparado de heces procedentes de donantes sanos, seleccionados mediante criterios estrictos (sin enfermedades gastrointestinales, sin uso reciente de antibióticos, alta diversidad microbiana, etc.), vía endoscópica. Solamente el estudio *Hamazaki et al.* administró el preparado, en dosis única, mediante colonoscopia; sin utilizar un grupo control con placebo. Por su parte, los cuatro estudios restantes administraron el TMF a través de una sonda nasoyeyunal bajo guía endoscópica; *El-Salhy et al. (2020)* (2022) y *Holvoet et al.* utilizaron una única dosis, mientras que *Yau et al.* administró dos dosis vía duodenal (una basal y otra a las 4 semanas). En lo que respecta a la composición del placebo, *Yau et al.* utilizó solución salina fisiológica; mientras que *El-Salhy et al. (2020)* (2022) y *Holvoet et al.* utilizaron un preparado de heces autólogas (del propio donante).

Pasando a comentar los resultados de eficacia y tasas de remisión clínica y recaídas, en relación al SII moderado a severo, el estudio *El-Salhy et al. (2020)* consiguió a los 3 meses una reducción de ≥ 50 puntos en la escala IBS-SSS en el 76,9% de pacientes del grupo con TMF 30g y en el 89,1% de pacientes del grupo con TMF 60g, respectivamente; en comparación con el 23,6% de pacientes que alcanzaron el criterio de respuesta en el grupo placebo ($p=0.0001$). Asimismo, en relación a la mejora de la sintomatología y la calidad de vida, los pacientes que recibieron TMF mostraron mejoras en los síntomas abdominales, la calidad de vida y la reducción de la fatiga; siendo estos resultados superiores en el grupo que recibió 60g de TMF frente al grupo de 30g de TMF (síntomas abdominales: 47,3% y 30,2%, respectivamente; reducción de fatiga: 52,7% y 53,7%, respectivamente; mejora calidad de vida: 58,2% y 61,1%, respectivamente). Debido a estos resultados prometedores, en los que la dosis de TMF parece influir en la eficacia, con mejores resultados a dosis más altas; se realizó un seguimiento posterior de los pacientes durante un total de 3 años, publicando los resultados en el estudio *El-Salhy et al. (2022)*. A los 2 años, la respuesta al tratamiento se mantuvo en el 26,3% de pacientes del grupo placebo, en el 69,1% del grupo TMF 30g, y en el 77,8% del grupo TMF 60g, respectivamente. Si bien a los 3 años hubo un ligero descenso en el mantenimiento de la respuesta clínica, disminuyendo un 4,2% en el grupo TMF 30g y un 6% en el grupo TMF 60g; se consiguió una remisión completa (definida por una puntuación IBS-SSS ≤ 75) en el 35,7% y en el 37,8% de los grupos del TMF, respectivamente, en comparación con el 13,2% de pacientes del grupo placebo. Por otro lado, a los 3 años de seguimiento se produjeron 10 recaídas en pacientes que inicialmente habían respondido al TMF, realizando un trasplante de 90g de heces del donante; y consiguiendo una tasa de respuesta del 80%, así como una mejora significativa en el índice de disbiosis a los 3 meses del trasplante ($p=0.03$).

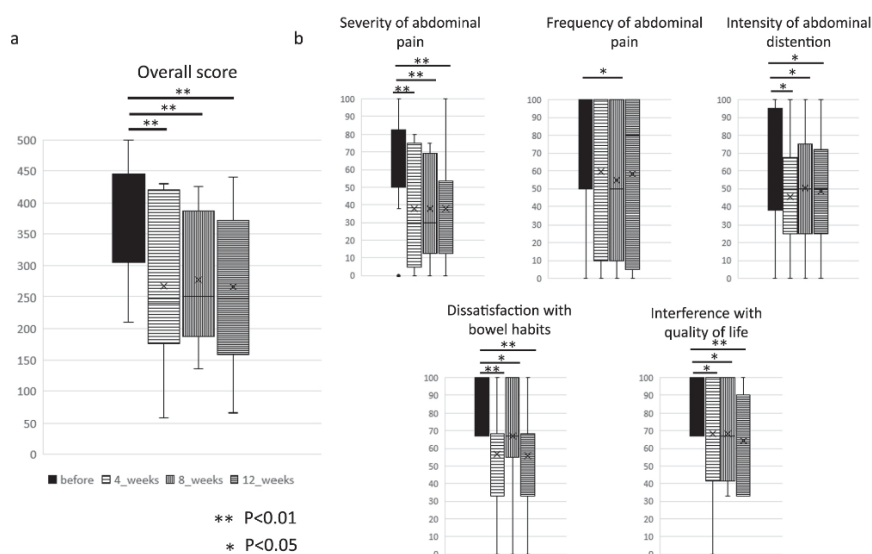
Figura 10. Respuesta clínica del TMF en el seguimiento a corto y largo plazo de los estudios *El-Salhy et al. (2020)* y *El-Salhy et al. (2022)*



En relación al tratamiento del SII refractario, los estudios *Hamazaki et al.* y *Holvoet et al.*, obtuvieron tasas de respuesta similares a las 12 semanas en el grupo tratado con TMF, a pesar de las diferencias en la realización de cada estudio. El primero de ellos, que trabajó con un tamaño muestral muy reducido (pacientes con SII-D y SII-E) y sin grupo de control con placebo, obtuvo una mejoría de ≥ 50 puntos en la escala IBS-SSS en el 58,8% de pacientes; así como reducción promedio del IBS-SSS de 115,8 puntos, que fue significativa en todos los periodos de estudio a las 4, 8 y 12 semanas de seguimiento ($p=0.003$, 0.001 y 0.001, respectivamente). Por su parte, el segundo estudio, que trabajó con pacientes con SII-D y SII-M, obtuvo una mejoría en el 56% de los pacientes del grupo TMF, en relación a los síntomas generales del SII y la distensión abdominal, en comparación con el 26% de pacientes del grupo placebo ($p=0.03$). Como criterios de valoración secundarios, se determinó una reducción significativa en el dolor abdominal (16%), la flatulencia (10%), frecuencia de las deposiciones (13%), urgencia (38%), así como una mejora de la calidad de vida (16%). Este estudio, y a diferencia del anterior, realizó un seguimiento a largo plazo de los pacientes durante un 1 año, siendo la mediana de tiempo hasta la pérdida de respuesta en torno a 4 meses; y obteniendo una remisión clínica sostenida solamente en el 21% de los pacientes respondedores. Aquellos pacientes que tuvieron una respuesta inicial

al TMF y luego recayeron, recibieron un retrasplante; consiguiendo una tasa de respuesta del 67%, lo que indicaría la posible utilidad de un segundo TMF para el manteniendo de la remisión clínica.

Figura 11. Resultados de eficacia y remisión clínica post-TMF del estudio *Hamazaki et al.*



Por otro lado, en referencia al estudio *Yau et al.*, a diferencia de los anteriores estudios, fue el único que trabajó solamente con pacientes diagnosticados de SII con predominio de diarrea (SII-D), alcanzando resultados similares a los obtenidos en los dos estudios comentados anteriormente. A las 12 semanas de seguimiento, el grupo tratado con TMF consiguió una reducción significativa de ≥ 50 puntos en la escala IBS-SSS en el 57,1% de los pacientes ($p=0.015$), así como una mejora en la hinchazón abdominal en el 72% de los pacientes ($p=0.005$); mientras que la reducción en la escala IBS-SSS en el grupo placebo, alcanzada en el 46,4% de los pacientes, no fue significativa ($p=0.42$). Asimismo, en la fase de extensión abierta, ofrecida a 23 pacientes del grupo placebo, se alcanzó el criterio de respuesta en el 65,2% de los pacientes, así como una mejora en la hinchazón abdominal en el 82,4% de ellos.

En relación a los cambios detectados en la microbiota de los pacientes del grupo tratado con TMF, en el estudio *El-Salhy et al. (2022)* se observó un descenso significativo del índice de disbiosis; así como la identificación de 10 bacterias cuyas señales se correlacionaron con la mejoría de los síntomas del SII y la fatiga (entre ellas, *Alistipes*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Eubacterium bifforme*). Por su parte, el estudio *Hamazaki et al.* demostró que el TMF induce cambios en la composición de la microbiota, con un aumento significativo en la diversidad α en los pacientes respondedores ($p=0.017$); y cambios específicos en bacterias como *Akkermansia*, *Neisseria* y *Lactobacillus*. Por el contrario, el estudio *Holvoet et al.* no identificó taxones específicos asociados con la respuesta, pero observó que los pacientes respondedores tenían tanto una mayor diversidad microbiana basal, como una composición microbiana más cercana a la del donante, en comparación con los no respondedores.

Finalmente, en lo que respecta a los eventos adversos registrados en los distintos estudios, la mayoría de ellos fueron considerados de intensidad leve y transitorios, principalmente de naturaleza gastrointestinal (diarrea, dolor y distensión abdominal leve, estreñimiento, náuseas); sin registrarse ninguno de gravedad. El estudio *Yau et al.* registró como EA más comunes gastroenteritis e infecciones del tracto respiratorio superior, siendo ninguno de ellos considerado en relación con el tratamiento con TMF.

6. DISCUSIÓN

El trasplante de microbiota fecal surge con el objetivo de conseguir la curación y/o mejoría de patologías asociadas a disbiosis intestinal, por medio de la restauración de la diversidad y funcionalidad del microbioma intestinal. Estando actualmente aprobado como tratamiento para la infección recurrente por *C. difficile*; sigue en investigación para su posible aplicación en otras enfermedades digestivas como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, o el Síndrome de intestino irritable, entre otras.

Infección por *C. difficile*

En lo que respecta a la infección por *C. difficile*, han sido numerosos los ensayos clínicos llevados a cabo para valorar su eficacia y seguridad; comenzando a ganar atención en la década de 1980, cuando se documentaron los primeros casos exitosos de TMF en pacientes con colitis pseudomembranosa refractaria. ⁽³⁷⁾ Estos estudios iniciales sentaron las bases para investigaciones futuras sobre la seguridad del TMF en contextos clínicos más amplios.

Una revisión Cochrane, publicada en 2023, incluyó seis estudios con un total de 320 pacientes, comparando el TMF con tratamientos estándar como vancomicina. Los resultados demostraron que el TMF aumenta significativamente la resolución de la ICD recurrente en comparación con los tratamientos convencionales, con una razón de riesgos (RR) de 1,92 y un número necesario a tratar (NNT) de 3. ⁽³⁸⁾ Asimismo, otras tres revisiones sistemáticas publicadas en 2011, 2013 y 2014 concluyen que el TMF conlleva a la curación de la infección recurrente aproximadamente en el 90% de los casos. ⁽¹⁴⁾

Pasando a revisar los ensayos clínicos realizados en los últimos 5 años sobre la aplicación del TMF en el tratamiento de la ICD, uno de los estudios clave es el ensayo clínico *PUNCH CD2*, en el que se evaluó el producto RBX2660, un bioterapéutico vivo administrado vía enema rectal. En este ensayo de fase IIb, doble ciego y controlado con placebo, se demostró que una dosis única de RBX2660 tuvo una tasa de éxito del 56,8% en la población por intención de tratar (ITT) y del 75% en la población por protocolo (PP), en comparación con el 43,2% del grupo placebo, a las 8 semanas de seguimiento. ⁽¹⁷⁾ Aunque no se alcanzó significancia estadística en su objetivo primario, los resultados fueron suficientes para continuar con la fase 3 del ensayo. En el estudio *PUNCH CD3*, que empleó un diseño bayesiano integrando datos del estudio previo, se confirmó una tasa de éxito del 70,6% con RBX2660 frente al 57,5% con placebo. Asimismo, la probabilidad posterior de superioridad fue del 99,1%, lo que respalda la eficacia de esta terapia en la prevención de futuras recurrencias de la infección. ⁽¹⁸⁾ Estos resultados prometedores llevaron a la aprobación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA por sus siglas en inglés) del producto REBYOTA, indicado para la prevención de la recurrencia de la infección por *C. difficile*, en personas mayores de 18 años, tras el tratamiento con antibiótico; administrado por vía rectal en dosis única. ⁽³⁹⁾

Otro estudio relevante es el ensayo clínico de fase 3, *ECOSPOR III*, en el que se evaluó el producto SER-109, una terapia oral basada en esporas de Firmicutes purificadas; y diseñado para restaurar la microbiota intestinal y prevenir la recurrencia de ICD, como el anterior producto RBX2660. A diferencia de este último, administrado vía rectal, SER-109 se administró en formato de 4 cápsulas orales durante 3 días consecutivos; demostrando una tasa de recurrencias del 12% de los pacientes tratados con SER-109, frente al 40% del grupo placebo (RR=0.32; p<0.001), así como un perfil de seguridad comparable al placebo. ⁽²⁰⁾ Estos resultados tan significativos en la reducción de recurrencias han llevado a la aprobación por parte de la FDA de VOWST, el primer producto de microbiota fecal administrado por vía oral, destinado también a prevenir la recurrencia de la ICD en adultos, tras finalizar el tratamiento antibiótico. ⁽⁴⁰⁾

El estudio *MBK-01*, a diferencia de los dos anteriores ensayos clínicos, incluyó en su estudio a pacientes tanto con un primer episodio de ICD, como pacientes con recurrencias posteriores; demostrando, en la población global, una ausencia de recurrencias en el 89,19% de los pacientes tratados con MBK-01, frente al 77,5% del grupo tratado con fidaxomicina ($p=0.013$). Asimismo, además de demostrar la no inferioridad frente a tratamiento antibiótico tanto en la población general como en los casos de infección primaria; también se demostró la superioridad de MBK-01 frente a fidaxomicina en los casos de recurrencias ($p=0.014$), siendo ésta superior a medida que aumenta el número de recurrencias. Es por ello por lo que MBK-01 será el primer medicamento biológico que se comercialice en Europa, indicado tanto para infección primaria como recurrente por *Clostridioides difficile*; al haber sido aprobado para su comercialización por la Agencia Europea del medicamento (EMA).⁽²²⁾

Asimismo, los estudios revisados respaldan el concepto de restaurar la diversidad del microbioma para impedir la colonización por *C.difficile*, y prevenir posteriores recurrencias de ICD. Es por ello que los productos de espectro completo, al replicar la microbiota intestinal en su totalidad, parecen ser más efectivos que otros productos más limitados en su composición, como los probióticos. Otro aspecto destacable es la importancia de intervenir tempranamente en el curso de la infección, para evitar entrar en un ciclo de múltiples recurrencias. El estudio *CP101*, por ejemplo, trabajó con pacientes que tenían una o más recurrencias de ICD, demostrando unas tasas de recurrencia significativamente menores con respecto al grupo placebo, tanto a las 8 semanas de seguimiento (74,5% y 61,5%, respectivamente); como en una remisión clínica sostenida a las 24 semanas.⁽¹⁹⁾

Enfermedad inflamatoria intestinal

La aplicación del TMF en la enfermedad inflamatoria intestinal ha sido objeto de estudio y debate durante los últimos años, debido al aumento de su prevalencia en la sociedad occidental. A pesar de que hay decenas de ensayos clínicos iniciados para valorar su posible aplicación, la evidencia disponible actual procede de casos aislados y series de pequeño tamaño muestral, principalmente en la CU. Asimismo, las características basales de los pacientes a estudio, la vía de administración empleada y el seguimiento a largo plazo presentan una alta heterogeneidad.

Bennet y Brinkman fueron los primeros en llevar a cabo el TMF aplicado a la EII, al autoimplantarse un enema de retención como tratamiento de la CU que padecía Bennet. Seis meses después del TMF, Bennet seguía asintomático y sin necesidad de medicación para su enfermedad.⁽⁴¹⁾ Posteriormente, en una revisión sistemática y metaanálisis publicada en 2017, se evaluó la eficacia del TMF en la inducción de la remisión en pacientes con CU activa. Este análisis incluyó cuatro ensayos clínicos aleatorizados con un total de 277 pacientes; y demostró la asociación del TMF con una mayor tasa de remisión clínica y endoscópica combinada, en comparación con el placebo (RR de no estar en remisión fue de 0.8; con un número necesario a tratar de 5).⁽⁴²⁾ No obstante, en relación a la eficacia del TMF en el mantenimiento de la remisión en la CU, la evidencia es más limitada y menos concluyente. Una revisión Cochrane de 2023 evaluó la eficacia del TMF en la inducción y mantenimiento de la remisión en EII, incluyendo la CU; a través de dos estudios que evaluaron el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU controlada, con seguimientos entre 48 y 56 semanas. Los resultados mostraron unas tasas de remisión clínica (RR= 2,97; IC del 95%: 0,73-14,74) y remisión endoscópica (RR=3,28; IC del 95%: 0,73-14,74) de certeza muy baja; así como una evidencia muy incierta acerca del riesgo de eventos adversos graves y mejoría de la calidad de vida tras el TMF.⁽⁴³⁾

En la enfermedad de Crohn, por motivos todavía desconocidos, el rendimiento del TMF se sitúa claramente por debajo del demostrado en la CU. El primer caso documentado del uso de TMF en la EC fue reportado por *Borody et al.* en 1989, un varón de 31 años con EC corticorrefractaria que, tras el TMF, experimentó una remisión clínica durante 18 meses;

hasta sufrir una recaída que requirió la reintroducción del tratamiento farmacológico. ⁽⁴⁴⁾ Posteriormente, se han publicado varias series de casos con resultados mixtos; algunos estudios iniciales muestran tasas de remisión clínica en torno al 67%, mientras que una revisión sistemática estimó las tasas de remisión con TMF en torno al 22%.

En relación a los tres ensayos clínicos revisados sobre la aplicación del TMF en la EC, los resultados demuestran que la mayoría de los pacientes alcanzó remisión clínica o una mejoría sostenida. En el estudio *Sokol et al.*, a pesar de no alcanzar el objetivo principal de colonización exitosa del microbioma donante; se observó una tasa de remisión clínica libre de corticoides significativamente mayor en el grupo de TMF en comparación con el grupo placebo (87,5% y 44,4% respectivamente, a las 10 semanas). ⁽⁴⁵⁾ Paralelamente, el estudio *Xiang et al.*, que trabajó con una cohorte más grande, mostró una mejora significativa en los síntomas clínicos, como dolor abdominal, diarrea o hematoquecia, en el 75,3% de los pacientes; así como una remisión libre de esteroides a los 6 meses en el 50% de pacientes corticodependientes. ⁽³⁰⁾ Por su parte, destacar del estudio *Yang et al.* el aumento significativo en la diversidad microbiana y la reducción en los niveles de PCR y VSG tras el TMF, lo que indica una modulación positiva de la microbiota y una reducción sostenida de la inflamación sistémica. ⁽²⁹⁾

Por otro lado, revisando los ensayos clínicos realizados con pacientes con CU, el TMF se postula como una terapia efectiva y segura para la CU, tanto en casos leves a moderados, como en forma más severas de la enfermedad. El estudio *Chen et al.* valoró el uso del TMF en pacientes con CU moderada a severamente activa, demostrando la efectividad del TMF mediante preparación lavada en el 77,8% de los pacientes a las 2 semanas, así como una remisión clínica sostenida a los 3 meses. Sin embargo, la remisión endoscópica sólo se alcanzó en el 33,3% de los pacientes; lo que sugiere que el TMF podría ser útil para aliviar los síntomas, pero tendría una capacidad más limitada en inducir una remisión mucosa completa. ⁽²⁷⁾ Otro estudio a destacar sería el estudio *Fang et al.*, que propuso el TMF como una opción terapéutica en pacientes no respondedores, al conseguir una remisión mantenida sin medicación en el 62,5% de pacientes con CU recurrente, tras 2 años de seguimiento. ⁽²⁴⁾ En contraste, *Huang et al.* demostraron que el TMF fue tan efectivo como los glucocorticoides para inducir la remisión clínica y endoscópica en pacientes con CU leve a moderada, además de presentar una menor incidencia de efectos adversos; pudiendo ser una alternativa viable para evitar el uso prolongado de esteroides. ⁽²⁵⁾

Un aspecto crucial del TMF a destacar es la capacidad para restaurar la diversidad microbiana. El estudio *Yang et al.* mostró que los pacientes con EC, dos semanas después del TMF, presentaban una mejora significativa tanto en la riqueza microbiana basal (OTU) como en la diversidad microbiana (Índice de Shannon). En paralelo, el estudio *Fang et al.* observó que el TMF reconstruyó la composición de la microbiota de los pacientes con CU activa, aumentando la abundancia de Bacteroidetes, y reduciendo la de Proteobacteria; lo que se correlacionó con la mejoría clínica expuesta. Esta restauración microbiana apoyaría la hipótesis de la disbiosis como factor clave en la patogénesis de la EII.

Por otra parte, *Huang et al.* observaron que, en los pacientes respondedores al TMF, los niveles de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-6 disminuyeron significativamente; mientras que la IL-10, una citoquina antiinflamatoria, se mantuvo estable. Por el contrario, en los no respondedores, no se observaron modificaciones significativas en estos marcadores inflamatorios; lo que sugiere un posible biomarcador predictivo de respuesta al TMF.

Síndrome de intestino irritable

Desde su aparición formal, el interés del TMF se ha centrado en el tratamiento de la diarrea por ICD y la EII. No obstante, se ha postulado que la microbiota también podría ejercer un papel decisivo en otras afecciones intestinales de perfil funcional, como el SII. Sin embargo, la ausencia de marcadores biológicos específicos y el componente psicológico de este tipo de trastornos condicionan que la medida de la efectividad de cualquier intervención terapéutica sea difícil de valorar. *Grehan et al.* analizaron en 2010, el efecto del TMF en la flora intestinal de 5 pacientes con sintomatología compatible con SII; y comprobaron que la microbiota de los receptores adoptó un perfil bacteriológico prácticamente idéntico al de los donantes tras el trasplante. ⁽⁴⁶⁾

Diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis han evaluado la eficacia del TMF en pacientes con SII. Un metaanálisis realizado en 2019 analizó cuatro ensayos clínicos controlados y aleatorizados, con un total de 254 pacientes. Los resultados mostraron que el TMF aumentó significativamente la tasa de respuesta clínica en comparación con el placebo, con tasas de respuesta del 49% y 29%, respectivamente ($p=0.01$) ⁽⁴⁷⁾ Sin embargo, la heterogeneidad entre los estudios y las distintas formas de administración del TMF sugieren la necesidad de más investigaciones.

Uno de los ensayos clínicos recientes más destacados en relación al uso del TMF en el SII es el estudio *El-Salhy et al. (2022)*, en el que se demostró una tasa de respuesta clínica sostenida a los 2 años significativamente superior en el grupo tratado con 30g y 60g de heces de donante (69,1% y 77,8%, respectivamente), frente al grupo placebo (26,3%); así como una reducción significativa de los síntomas y una mejora de la calidad de vida mantenida hasta los 3 años. ⁽³²⁾ Paralelamente, el estudio *Holvoet et al.* destacó cómo el retrasplante restauró la respuesta en el 67% de los pacientes que inicialmente habían respondido; lo que sugiere que múltiples dosis de TMF podrían ser necesarias para mantener la remisión sintomatológica. ⁽³⁵⁾

Por otro lado, numerosos estudios coinciden en la influencia del TMF en la modulación de la microbiota intestinal. *El-Salhy et al. (2022)* identificaron 10 bacterias cuyos niveles se correlacionaron significativamente con la reducción de síntomas y fatiga; *Holvoet et al.* identificó una composición microbiana en los pacientes que respondieron al TMF más similar a la de los donantes; *Hamazaki et al.* observó un aumento de la diversidad microbiana en los pacientes respondedores. Todos estos hallazgos sugieren que la restauración del microbioma podría ser clave en la eficacia del TMF, así como la compatibilidad microbiológica entre donante y receptor; y permite poder establecer factores predictores y biomarcadores de éxito terapéutico.

En relación a las consideraciones metodológicas y los factores influyentes, un estudio noruego reciente asignó aleatoriamente a 186 pacientes con SII, a recibir una dosis de 90g de TMF en el colon, en el duodeno, o dos dosis en el duodeno con una semana de intervalo. Los resultados mostraron una mayor persistencia de la mejoría de los síntomas en aquellos que recibieron el TMF en el duodeno y en dosis repetidas. Aunque estos aspectos deben ser valorados en profundidad, dichos resultados sugieren que la administración del TMF en el intestino delgado y a dosis repetidas, podrían optimizar los resultados terapéuticos del mismo. ⁽⁴⁸⁾

Seguridad y tolerabilidad del TMF

Los distintos ensayos clínicos revisados coinciden en que el TMF es un procedimiento seguro, cuando se realiza previamente una adecuada evaluación de los donantes de heces. Los efectos adversos más comunes incluyen molestias gastrointestinales autolimitadas, de intensidad leve a moderada; siendo las más comunes la distensión abdominal, la diarrea transitoria, la febrícula o el estreñimiento. Este perfil de seguridad favorable es crucial para promover la aceptación clínica del procedimiento.

Hay que tener en cuenta que, según el medio de administración empleado, pueden producirse complicaciones propias del mismo; como las relacionadas con la colonoscopia, complicaciones de la anestesia, o efectos adversos de algún medicamento. A pesar de ello, se considera, en términos generales, un procedimiento bien tolerado y seguro para el receptor. ⁽¹⁴⁾

En el caso particular de la EII, en la que todavía no hay una clara indicación del TMF como alternativa terapéutica; diversos estudios han reportado casos de eventos adversos graves, como infecciones por *C. difficile* o por el virus de Epstein-Barr procedente de un donante asintomático, la reactivación de la EC o el agravamiento de la colitis, entre otros. Estos hallazgos resaltan la necesidad de un cribado exhaustivo de los donantes, y una monitorización cercana de los receptores para minimizar riesgos.

Limitaciones del estudio

A pesar de los resultados prometedores del TMF, hay que destacar la limitación de los estudios de esta revisión sistemática. En primer lugar, el tamaño muestral de la mayoría de ellos ha sido reducido (a excepción de los ensayos clínicos de ICD), lo que podría limitar la generalización de los resultados en la práctica habitual. Asimismo, en gran parte de los estudios se han ido produciendo pérdidas de pacientes a lo largo del seguimiento, lo que podría verse reflejado en unos resultados sesgados por la pérdida de seguimiento.

En segundo lugar, la falta de grupo control en algunos de los ensayos clínicos, especialmente en los referidos a la EII; lo que dificulta la interpretación de los resultados, al no poder descartar completamente el posible efecto placebo, el cual resulta muy influyente en el caso del SII. Igualmente, el uso de distintas escalas para medir la calidad de vida en función de la patología intestinal limita parcialmente poder realizar una comparación precisa de los resultados entre los diferentes estudios, al existir distintas formas de interpretación según la escala empleada.

Finalmente, el seguimiento a corto plazo de gran parte de los estudios, finalizando la mayoría de ellos a los 2-6 meses de su inicio; lo que limita conocer la posible eficacia y seguridad del TMF a más largo plazo.

Futuras líneas de investigación

Si bien el TMF presenta resultados favorables en eficacia y seguridad, la implementación del mismo todavía enfrenta desafíos como la estandarización de protocolos, los criterios para una selección óptima de donantes, los factores predictivos de respuesta al TMF, o la técnica de administración más adecuada según cada patología, entre otros. Algunas preguntas todavía sin resolver:

- ¿Podría “cultivarse” la microbiota fecal de manera artificial?
- ¿Con qué rapidez se afianza el microbioma del donante en el receptor?
- En el caso de la EII, ¿cuándo es el momento óptimo para realizar el TMF, en remisión o durante un brote activo?

7. CONCLUSIONES

En base a todo lo expuesto anteriormente en esta revisión sistemática, pueden extraerse las siguientes conclusiones de la misma:

1. La evidencia científica demuestra que la microbiota es estable en el tiempo, pero que las alteraciones en la misma pueden estar implicadas en los mecanismos fisiopatológicos de múltiples enfermedades. Es por ello que surge el TMF, un procedimiento de aplicabilidad casi universal, bajo coste y eficacia demostrada en ciertas indicaciones; con el objetivo de manipular esa microbiota intestinal, y restaurarla hasta conseguir un equilibrio funcional.
2. En relación al manejo de la infección por *C. difficile*, el TMF ha evolucionado de una terapia experimental a una alternativa terapéutica viable a los tratamientos antibióticos tradicionales en la infección recurrente de *C. difficile*; existiendo actualmente varios preparados aprobados por las entidades sanitarias. Presenta un perfil de seguridad favorable, con eventos adversos gastrointestinales leves y autolimitados.
3. El TMF parece ser una terapia prometedora de la EII en la inducción de la remisión clínica y su posterior mantenimiento; además de modular la microbiota intestinal y reducir la inflamación sistémica. No obstante, la evidencia actual es limitada, y se necesita más investigación para poder establecer su papel en el manejo de esta enfermedad, debido a la variabilidad en los resultados.
4. La eficacia del TMF en el SII parece depender de varios factores, incluyendo la vía y sitio de administración, la dosis y la frecuencia del trasplante; su optimización resultará crucial para maximizar la eficacia del mismo, junto con el aumento de la diversidad microbiana y la reducción de bacterias patógenas.
5. La elección entre las distintas formulaciones del TMF depende de numerosos factores, incluyendo la accesibilidad, aceptabilidad del paciente y el perfil de seguridad según la situación clínica del mismo.
6. Si bien, en situación de enfermedad, el resultado a corto plazo suele ser positivo, la ausencia de ensayos clínicos que trabajen con un tamaño muestral más grande y realizando un seguimiento a más largo plazo no permiten descartar una posible asociación entre el TMF y patologías de naturaleza inflamatoria, infecciosa o autoinmune.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 1 de octubre de 2013 [citado 2 de enero de 2025];78(4):240-8. Disponible en: <https://www.revistagastroenterologiamexico.org//es-microbiota-intestinal-salud-enfermedad-articulo-S0375090613001468>
2. Duan Y, Wu X, Yang Y, Gu L, Liu L, Yang Y, et al. Marked shifts in gut microbial structure and neurotransmitter metabolism in fresh inmates revealed a close link between gut microbiota and mental health: a case-controlled study. *International journal of clinical and health psychology*, ISSN 1697-2600, Vol 22, N° 3, 2022, págs 91-100 [Internet]. 2022 [citado 2 de enero de 2025];22(3):91-100. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8562735&info=resumen&idioma=ENG>
3. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 3 de enero de 2025];44(7):519-35. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-microbiota-intestinal-salud-S0210570521000583>
4. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos [Internet]. [citado 2 de enero de 2025]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000700009
5. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010 464:7285 [Internet]. 2010 [citado 2 de enero de 2025];464(7285):59-65. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature08821>
6. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Paslier D Le, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011 473:7346 [Internet]. 20 de abril de 2011 [citado 3 de enero de 2025];473(7346):174-80. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature09944>
7. Janssens Y, Nielandt J, Bronselaer A, Debonne N, Verbeke F, Wynendaele E, et al. Disbiome database: Linking the microbiome to disease. *BMC Microbiol* [Internet]. 4 de junio de 2018 [citado 4 de enero de 2025];18(1):1-6. Disponible en: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-018-1197-5>
8. Warner BB, Deych E, Zhou Y, Hall-Moore C, Weinstock GM, Sodergren E, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: A prospective case-control study. *The Lancet* [Internet]. 7 de mayo de 2016 [citado 4 de enero de 2025];387(10031):1928-36. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673616000817/fulltext>
9. Antibiotics, Staphylococcal Enteritis and Pseudomembranous Enterocolitis. *New England Journal of Medicine*. 2 de julio de 1953;249(1):37-40.
10. Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HGHJ, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 1 de noviembre de 2011 [citado 3 de enero de 2025];141(5):1792-801. Disponible en: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508511010766/fulltext>
11. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut* [Internet]. 1 de mayo de 2011 [citado 3 de enero de 2025];60(5):631-7. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/60/5/631>
12. Shono Y, Van Den Brink MRM. Gut microbiota injury in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Nature Reviews Cancer* 2018 18:5 [Internet]. 16 de febrero de 2018 [citado 5 de enero de 2025];18(5):283-95. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrc.2018.10>
13. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* [Internet]. 1 de abril de 2017 [citado 3 de enero de 2025];66(4):569-80. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/66/4/569>
14. García-García-de-Paredes A, Rodríguez-de-Santiago E, Aguilera-Castro L, Ferre-Aracil C, López-Sanromán A. Trasplante de microbiota fecal. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1 de marzo de 2015 [citado 7 de febrero de 2025];38(3):123-34. Disponible en:

- <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-trasplante-microbiota-fecal-S0210570514002623>
15. Borody TJ, Paramsothy S, Agrawal G. Fecal microbiota transplantation: Indications, methods, evidence, and future directions. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 14 de agosto de 2013 [citado 7 de febrero de 2025];15(8):1-7. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11894-013-0337-1>
 16. Yepes-Nuñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 1 de septiembre de 2021 [citado 4 de marzo de 2025];74(9):790-9. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-declaracion-prisma--una-guia-actualizada-articulo-S0300893221002748>
 17. Dubberke ER, Orenstein R, Khanna S, Guthmueller B, Lee C. Final Results from a Phase 2b Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of RBX2660: A Microbiota-Based Drug for the Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Infect Dis Ther* [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 3 de marzo de 2025];12(2):703. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9925615/>
 18. Khanna S, Assi M, Lee C, Yoho D, Louie T, Knappe W, et al. Efficacy and Safety of RBX2660 in PUNCH CD3, a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with a Bayesian Primary Analysis for the Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Drugs* [Internet]. 1 de octubre de 2022 [citado 3 de marzo de 2025];82(15):1527-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36287379/>
 19. Allegretti JR, Kelly CR, Louie T, Fischer M, Hota S, Misra B, et al. Safety and Tolerability of CP101, a Full-Spectrum, Oral Microbiome Therapeutic for the Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* [Internet]. 1 de febrero de 2025 [citado 3 de marzo de 2025];168(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39366468/>
 20. Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, Wang EEL, Diao L, Bryant JA, et al. SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 20 de enero de 2022 [citado 3 de marzo de 2025];386(3):220-9. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2106516>
 21. Baunwall SMD, Andreasen SE, Hansen MM, Kelsen J, Høyer KL, Rågård N, et al. Faecal microbiota transplantation for first or second *Clostridioides difficile* infection (EarlyFMT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 4 de marzo de 2025];7(12):1083-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36152636/>
 22. Crespo J, Arias MT, Cabezas J, Fortea JI, Cuadrado A, Iruzubieta P, et al. Ensayo clínico de fase III aleatorizado, controlado y abierto en pacientes con infección primaria o recurrente por *Clostridioides difficile* (CD), para evaluar la eficacia y seguridad de cápsulas de microbiota fecal liofilizada frente a fidaxomicina [Internet]. [citado 17 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://mikrobiomik.net/en/clostridium-difficile-clinical-trial/>
 23. Haifer C, Paramsothy S, Kaakoush NO, Saikal A, Ghaly S, Yang T, et al. Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 6 de marzo de 2025];7(2):141-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34863330/>
 24. Fang H, Fu L, Li X, Lu C, Su Y, Xiong K, et al. Long-term efficacy and safety of monotherapy with a single fresh fecal microbiota transplant for recurrent active ulcerative colitis: a prospective randomized pilot study. *Microb Cell Fact* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 7 de marzo de 2025];20(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33468164/>
 25. Huang C, Huang Z, Ding L, Fu Y, Fan J, Mei Q, et al. Fecal microbiota transplantation versus glucocorticoids for the induction of remission in mild to moderate ulcerative colitis. *J Transl Med* [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 7 de marzo de 2025];20(1):354. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9373544/>
 26. Lahtinen P, Jalanka J, Mattila E, Tillonen J, Bergman P, Satokari R, et al. Fecal microbiota transplantation for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: A randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2023 [citado 10 de marzo de 2025];29(17):2666-78. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v29/i17/2666.htm>

27. Chen M, Liu XL, Zhang YJ, Nie YZ, Wu KC, Shi YQ. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation by washed preparation in patients with moderate to severely active ulcerative colitis. *J Dig Dis* [Internet]. 1 de noviembre de 2020 [citado 10 de marzo de 2025];21(11):621-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32909356/>
28. Sokol H, Landman C, Seksik P, Berard L, Montil M, Nion-Larmurier I, et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. *Microbiome* [Internet]. 3 de febrero de 2020 [citado 4 de marzo de 2025];8(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014035/>
29. Yang Z, Bu C, Yuan W, Shen Z, Quan Y, Wu S, et al. Fecal Microbiota Transplant via Endoscopic Delivering Through Small Intestine and Colon: No Difference for Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 1 de enero de 2020 [citado 4 de marzo de 2025];65(1):150-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31367877/>
30. Xiang L, Ding X, Li Q, Wu X, Dai M, Long C, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation in Crohn's disease: a new target treatment? *Microb Biotechnol* [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 5 de marzo de 2025];13(3):760-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31958884/>
31. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 10 de marzo de 2025];69(5):859-67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31852769/>
32. El-Salhy M, Winkel R, Casen C, Hausken T, Gilja OH, Hatlebakk JG. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Patients With Irritable Bowel Syndrome at 3 Years After Transplantation. *Gastroenterology* [Internet]. 1 de octubre de 2022 [citado 12 de marzo de 2025];163(4):982-994.e14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35709830/>
33. Hamazaki M, Sawada T, Yamamura T, Maeda K, Mizutani Y, Ishikawa E, et al. Fecal microbiota transplantation in the treatment of irritable bowel syndrome: a single-center prospective study in Japan. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 12 de marzo de 2025];22(1):1-11. Disponible en: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-022-02408-5>
34. Yau YK, Su Q, Xu Z, Tang W, Ching JYL, Mak JWY, et al. Randomised clinical trial: Faecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 1 de octubre de 2023 [citado 12 de marzo de 2025];58(8):795-804. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.17703>
35. Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, Christiaens E, Heyerick L, Boelens J, et al. Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial. *Gastroenterology* [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 12 de marzo de 2025];160(1):145-157.e8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32681922/>
36. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* [Internet]. 1 de mayo de 2016 [citado 14 de marzo de 2025];150(6):1393-1407.e5. Disponible en: <https://www.gastrojournal.org/action/showFullText?pii=S0016508516002225>
37. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis - PubMed [Internet]. [citado 20 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13592638/>
38. Minkoff NZ, Aslam S, Medina M, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Acra S, et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*). *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 25 de abril de 2023 [citado 19 de marzo de 2025];2023(4). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013871.pub2/full>
39. Ferring recibe la aprobación de la FDA de EE. UU. para REBYOTA® (microbiota fecal, live-jslm), una novedosa terapia biológica viva basada en la microbiota, la primera de su clase [Internet]. [citado 19 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.businesswire.com/news/home/20221130006159/es>
40. La FDA aprueba el primer producto de microbiota fecal administrado por vía oral para la prevención de la recurrencia de la infección por *Clostridioides difficile* | FDA [Internet]. [citado 19 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-el-primer-producto-de-microbiota-fecal-administrado-por->

- oral-para-la-prevencion-de-la?utm_source=chatgpt.com
41. Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* [Internet]. 21 de enero de 1989 [citado 20 de marzo de 2025];1(8630):164. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2563083/>
 42. Narula N, Kassam Z, Yuan Y, Colombel JF, Ponsioen C, Reinisch W, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 1 de octubre de 2017 [citado 20 de marzo de 2025];23(10):1702-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28906291/>
 43. Imdad A, Pandit NG, Zaman M, Minkoff NZ, Tanner-Smith EE, Gomez-Duarte OG, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 25 de abril de 2023;2023(4).
 44. Borody TJ, George L, Andrews P, Brandl S, Noonan S, Cole P, et al. Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J Aust* [Internet]. 1989 [citado 20 de marzo de 2025];150(10):604. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2783214/>
 45. Sokol H, Landman C, Seksik P, Berard L, Montil M, Nion-Larmurier I, et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. *Microbiome* [Internet]. 3 de febrero de 2020 [citado 6 de marzo de 2025];8(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014035/>
 46. Grehan MJ, Borody TJ, Leis SM, Campbell J, Mitchell H, Wettstein A. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. septiembre de 2010 [citado 21 de marzo de 2025];44(8):551-61. Disponible en: https://journals.lww.com/jcge/fulltext/2010/09000/durable_alteration_of_the_colonic_microbiota_by.13.aspx
 47. Wu J, Lv L, Wang C. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 28 de febrero de 2022 [citado 21 de marzo de 2025];12:827395. Disponible en: www.frontiersin.org
 48. El-Salhy M, Gilja OH, Hatlebakk JG. Factors affecting the outcome of fecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and motility* [Internet]. 1 de enero de 2024 [citado 21 de marzo de 2025];36(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37427566/>

9. **ANEXOS**

Anexo 1: Glosario de abreviaturas empleadas en el trabajo.

IMC: Índice de Masa Corporal

ECOG: escala para medir el estado funcional de un paciente (oncológico generalmente)

TMF: Trasplante de microbiota fecal

MeSH: Medical Subject Headings

CASPe: Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español

ICD: Infección por Clostridioides Difficile

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

CU: Colitis ulcerosa

EC: Enfermedad de Crohn

CDAI: índice de actividad de la Enfermedad de Crohn

SII: Síndrome de intestino irritable

EA: Evento adverso

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

ELISA: Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas

OTU: Unidades taxonómicas operativas

IBDQ: Cuestionario de calidad de vida en Enfermedad Inflamatoria Intestinal

IBS-SSS: Escala de gravedad del Síndrome de Intestino Irritable

BSFS: Escala de Heces de Bristol

Anexo 2: Lista de verificación PRISMA 2020 para resúmenes estructurados. ⁽¹⁶⁾

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación
TÍTULO		
Título	1	Identifique el informe o publicación como una revisión sistemática.
ANTECEDENTES		
Objetivos	2	Proporcione una declaración explícita de los principales objetivos o preguntas que aborda la revisión.
MÉTODOS		
Criterios de elegibilidad	3	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión.
Fuentes de información	4	Especifique las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos, registros) utilizadas para identificar los estudios y la fecha de la última búsqueda en cada una de estas fuentes.
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	5	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos.
Síntesis de los resultados	6	Especifique los métodos utilizados para presentar y sintetizar los resultados.
RESULTADOS		
Estudios incluidos	7	Proporcione el número total de estudios incluidos y de participantes y resuma las características relevantes de los estudios.
Síntesis de los resultados	8	Presente los resultados de los desenlaces principales e indique, preferiblemente, el número de estudios incluidos y los participantes en cada uno de ellos. Si se ha realizado un metanálisis, indique el estimador de resumen y el intervalo de confianza o de credibilidad. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto (por ejemplo, qué grupo se ha visto favorecido).
DISCUSIÓN		
Limitaciones de la evidencia	9	Proporcione un breve resumen de las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión (por ejemplo, riesgo de sesgo, inconsistencia –heterogeneidad– e imprecisión).
Interpretación	10	Proporcione una interpretación general de los resultados y sus implicaciones importantes.
OTROS		
Financiación	11	Especifique la fuente principal de financiación de la revisión.
Registro	12	Proporcione el nombre y el número de registro.

* Esta lista de verificación conserva los mismos ítems que se incluyeron en la declaración PRISMA para resúmenes publicada en 2013⁴⁸, pero ha sido revisada para que la redacción sea coherente con la declaración PRISMA 2020. Además, incluye un nuevo ítem que recomienda a los autores que especifiquen los métodos utilizados para presentar y sintetizar los resultados (ítem n.º 6).

Anexo 3: Tabla de interpretación de escalas.

ESCALA	NOMBRE COMPLETO	OBJETO DE VALORACIÓN	RESULTADOS POSIBLES	INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO
CDAI	Índice de actividad de la Enfermedad de Crohn	Evaluar la actividad y gravedad de la enfermedad de Crohn	<ul style="list-style-type: none"> • CDAI <150 • CDAI 150-220 • CDAI 220-450 • CDAI >450 	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión clínica • Enfermedad activa leve a moderada • Enfermedad activa moderada a grave • Enfermedad activa grave a fulminante
Puntuación Mayo	Índice de actividad de la Clínica Mayo	Evaluar la actividad y gravedad de la colitis ulcerosa	<ul style="list-style-type: none"> • Puntuación Mayo <2 • Puntuación Mayo 3-5 • Puntuación Mayo 6-10 • Puntuación Mayo >10 	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión clínica • Enfermedad levemente activa • Enfermedad moderadamente activa • Enfermedad gravemente activa
IBDQ-36	Cuestionario de calidad de vida en Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con EII	Puntuación total varía entre 36 y 252 <ul style="list-style-type: none"> • IBDQ >209 • IBDQ 170-190 	Puntuaciones más altas representan una mejor calidad de vida <ul style="list-style-type: none"> • Normalización de la salud • Remisión clínica
IBS-SSS	Escala de gravedad del Síndrome de Intestino Irritable	Evaluar el grado de severidad del SII	<ul style="list-style-type: none"> • IBS-SSS <75 • IBS-SSS 75-175 • IBS-SSS 175-300 • IBS-SSS >300 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin enfermedad o en remisión clínica • Enfermedad activa leve • Enfermedad activa moderada • Enfermedad activa grave
BSFS	Escala de Heces de Bristol	Evaluar la consistencia de las heces	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo 1 • Tipo 2 • Tipo 3 • Tipo 4 • Tipo 5 • Tipo 6 • Tipo 7 	<ul style="list-style-type: none"> • Caprina → estreñimiento importante • Arracimada → ligero estreñimiento • Mazorca de maíz → normal • Alargada, lisa y blanda → normal • Blanda → falta de fibra • Pastosa → diarrea ligera • Líquida → diarrea importante

Anexo 4: Tabla 1 de resultados en ICD

Referencia: Dubberke ER, Orenstein R, Khanna S, Guthmueller B, Lee C. Final Results from a Phase 2b Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of RBX2660: A Microbiota-Based Drug for the Prevention of Recurrent Clostridioides difficile Infection. Infect Dis Ther [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 3 de marzo de 2025];12(2):703. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9925615/> ⁽¹⁷⁾

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFFECTOS SECUNDARIOS
Erik R Dubberke; 2021; Estados Unidos y Canadá	Ensayo clínico fase IIB, prospectivo, aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo (RBX2660; PUNCH CD2)	Infección recurrente por C. difficile	133 pacientes; repartidos 45 en grupo A, 44 en grupo B, 44 en grupo C. - 17 pacientes del grupo A, 13 pacientes del grupo B y 20 pacientes del grupo C se excluyeron del ensayo.	Dos enemas RBX2660 (A) vs dos enemas placebo (B) vs enema RBX2660 + enema placebo (C), administrados con 7 +/- 2 días de diferencia	<ul style="list-style-type: none"> - El éxito del tratamiento a las 8 semanas, en la población por ITT, fue del 55,6% (25/45) en el grupo A, el 43,2% (19/44) en el grupo B, y el 56,8% (25/44) en el grupo C. - En la población por protocolo, el éxito del tratamiento fue del 75% (21/28) en el grupo A, un 58,1% (18/31) en el grupo B, y un 87,5% (21/24) en el grupo C. - Los resultados en la escala de calidad de vida SF-36 en las visitas de evaluación fueron: En la semana 1: 44.4 grupo A, 45 grupo B, 46.4 grupo C. En la semana 4: 44,9 grupo A, 45,6 grupo B, 46.1 grupo C. En la semana 8: 43.9 grupo A, 45.8 grupo B, 51.5 grupo C. - Entre los pacientes no respondedores, que tuvieron recurrencia de ICD antes de las 8 semanas, se les administró hasta dos dosis de RBX2660 con 7 +/- 2 días de diferencia en la fase abierta del estudio, manteniendo el enmascaramiento en la dosis administrada; y realizando un seguimiento de 8 semanas, lo que alargó el estudio 2 meses más. 	<ul style="list-style-type: none"> - El 87,6% de los eventos adversos derivados del tratamiento fueron de gravedad leve a moderada, principalmente de naturaleza gastrointestinal (dolor abdominal, diarrea, distensión abdominal, etc.). - Se notificaron tres EA graves como posiblemente relacionados con RBX2660 (estreñimiento, dolor abdominal, leucemia mieloide aguda recurrente). - Ninguna de las 16 muertes notificadas estuvo relacionada con RBX2660 ni con la administración rectal. El perfil de seguridad de RBX2660, ya sea administrado en una o dos dosis, fue similar al del grupo placebo.

Anexo 5: Tabla 2 de resultados en ICD

Referencia: Khanna S, Assi M, Lee C, Yoho D, Louie T, Knapple W, et al. Efficacy and Safety of RBX2660 in PUNCH CD3, a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with a Bayesian Primary Analysis for the Prevention of Recurrent Clostridioides difficile Infection. Drugs [Internet]. 1 de octubre de 2022 [citado 3 de marzo de 2025];82(15):1527-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36287379/> ⁽¹⁸⁾

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFFECTOS SECUNDARIOS
Sahil Khanna; 2022; Estados Unidos y Canadá	Ensayo clínico fase III, prospectivo, aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo (RBX2660; PUNCH CD3)	Infección recurrente por C. difficile	267 pacientes; 180 en grupo con RBX2660 y 87 en grupo placebo. - 33 pacientes (21 del grupo RBX2660 y 12 del grupo placebo) interrumpieron el estudio; los 55 restantes abandonaron el estudio durante el período abierto del ensayo.	Dosis única de enema RBX2660 vs dosis única de enema placebo	<ul style="list-style-type: none"> - El éxito del tratamiento a las 8 semanas, entendido como la ausencia de diarrea por ICD, fue del 70,6% en el grupo intervención, frente al 57,5% del grupo placebo. - La probabilidad posterior de superioridad de RBX2660 frente a placebo fue de 0.986. - La respuesta clínica sostenida desde las 8 semanas hasta los 6 meses se mantuvo en un 92,1% de los pacientes (116/126) del grupo intervención, y en un 90,6% (48/53) del grupo placebo. - 65 participantes recibieron un 2º ciclo de RBX2660 (de etiqueta abierta), tras fracaso del tratamiento, evaluando a las 8 semanas de seguimiento: De los 24 participantes tratados previamente con placebo, un 62,5% logró éxito del tratamiento tras el TMF. De los 41 participantes tratados previamente con RBX2660, un 53,7% lograron éxito del tratamiento tras una segunda dosis de TMF. 	<ul style="list-style-type: none"> - La mayoría de los EA sucedieron durante las 2 primeras semanas de tratamiento, siendo la mayoría de intensidad leve a moderada, y de naturaleza gastrointestinal. - Hasta 6 meses después del tratamiento, se informó una tasa de EA del 55,6% en el grupo intervención, frente al 44,8% en el grupo placebo. - Ninguna de las dos muertes sucedidas durante el estudio se consideró relacionada con el tratamiento o el modo de administración; estaban relacionadas con una condición preexistente.

Anexo 6: Tabla 3 de resultados en ICD

Referencia: Allegretti JR, Kelly CR, Louie T, Fischer M, Hota S, Misra B, et al. Safety and Tolerability of CP101, a Full-Spectrum, Oral Microbiome Therapeutic for the Prevention of Recurrent Clostridioides difficile Infection: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. Gastroenterology [Internet]. 1 de febrero de 2025 [citado 3 de marzo de 2025];168(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39366468/> ⁽¹⁹⁾

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFECTOS SECUNDARIOS
Jessica R Allegretti; 2022; Estados Unidos y Canadá	Ensayo clínico fase II, prospectivo, aleatorizado, cuádruple ciego y controlado con placebo (CP101; PRISM3)	Infección recurrente por C. difficile	198 pacientes; 102 en grupo con CP101 y 96 en grupo placebo	Dosis única de cápsula CP101 vs dosis única de cápsula placebo	<ul style="list-style-type: none"> - El éxito del tratamiento a las 8 semanas fue del 74,5% (76/102) en el grupo intervención, frente al 61,5% (59/96) del grupo placebo. - La respuesta clínica sostenida desde las 8 semanas hasta los 6 meses se mantuvo en un 73,5% de los pacientes (75/102) del grupo intervención, y en un 59,4% (57/96) del grupo placebo. - Los pacientes tratados con CP101 tuvieron una abundancia mayor de unidades taxonómicas operativas. Entre los pacientes con alta abundancia de OTU asociadas a CP101, el 96% no tuvo recurrencia de CDI en la semana 8, frente al 54,2% en aquellos con baja abundancia. - Los pacientes tratados con CP101 lograron una diversidad alfa del microbioma significativamente mayor en comparación con el grupo placebo, rápida y sostenida en el tiempo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hasta la semana 8, la incidencia de EA fue similar en ambos grupos, 92,3% en el grupo intervención frente al 88,9% del grupo placebo. Los síntomas principales fueron gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, urgencia de defecación, etc.). - No se notificaron EA graves relacionados con el tratamiento ni muertes, en el grupo intervención hasta la semana 8.

Anexo 7: Tabla 4 de resultados en ICD

Referencia: Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, Wang EEL, Diao L, Bryant JA, et al. SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent Clostridioides difficile Infection . New England Journal of Medicine [Internet]. 20 de enero de 2022 [citado 3 de marzo de 2025];386(3):220-9. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2106516> ⁽²⁰⁾

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFFECTOS SECUNDARIOS
Paul Feuerstadt; 2022; Estados Unidos y Canadá	Ensayo clínico fase III, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (SER109; ECOSPOR III)	Infección recurrente por C. difficile	182 pacientes; 89 en grupo con SER 109 y 93 en grupo placebo. - 5 pacientes del grupo intervención (6%) y 28 del grupo placebo (39%) se retiraron del ensayo antes de la semana 8, por recurrencia de la infección (más frecuente en el grupo placebo que en el grupo intervención, 24% y 3% respectivamente).	4 cápsulas orales de SER109 vs 4 cápsulas orales de placebo, durante 3 días	<ul style="list-style-type: none"> - El éxito del tratamiento a las 8 semanas en la reducción del riesgo de recurrencia de la infección fue superior con SER109 frente al placebo, 12% frente al 40%, respectivamente. - La respuesta clínica sostenida desde las 8 semanas hasta los 6 meses fue del 88% en los receptores de SER109, en comparación con el 60% de los receptores de placebo. - La mayoría de las recurrencias de la infección se observaron entre días y 2 semanas después de completar el tratamiento. - Hubo un mayor aumento de ácidos biliares secundarios desde el inicio en el grupo SER109 que en el grupo placebo. - Los cambios de composición después de la dosificación con SER109 mostraron descensos en las bacterias proinflamatorias Enterobacteriae y aumentos en las bacterias Firmicutes, como las de las familias Ruminococcaceae y Lachnospiraceae. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los posibles EA relacionados o posiblemente relacionados con SER109 o placebo ocurrieron en un 46% y 48% de los pacientes, respectivamente. - Los EA más comunes fueron trastornos gastrointestinales, de naturaleza leve a moderada. - Las 3 muertes notificadas en el grupo SER109 no fueron consideradas relacionadas con el fármaco.

Anexo 8: Tabla 5 de resultados en ICD

Referencia: Baunwall SMD, Andreasen SE, Hansen MM, Kelsen J, Høyer KL, Rågård N, et al. Faecal microbiota transplantation for first or second Clostridioides difficile infection (EarlyFMT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 4 de marzo de 2025];7(12):1083-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36152636/> ⁽²¹⁾

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFECTOS SECUNDARIOS
Simon Mark Dahl Baunwall; 2022; Dinamarca	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, cuádruple ciego y controlado con placebo (<i>EarlyFMT</i>)	Primer o segundo episodio de infección por C. difficile	42 pacientes; 21 en grupo con TMF y 21 en grupo placebo.	Dos dosis de TMF vs dos dosis de placebo, administrados el día 1 y entre el día 3 y 7.	<ul style="list-style-type: none"> - El ensayo se detuvo por razones éticas, al identificar una tasa de resolución significativamente menor en el grupo placebo en comparación con el grupo de TMF. La reducción del riesgo absoluto fue del 57%. - El éxito del tratamiento a las 8 semanas en la resolución de la diarrea asociada a C. difficile (DACD) fue del 90,5% (19/21) en el grupo de TMF, frente al 33,3% (7/21) en el grupo placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hubo un total de 204 EA registrados, de los cuales uno o más se notificaron en 20 de los 21 pacientes del grupo de TMF, y en los 21 pacientes del grupo placebo. - Los principales fueron diarrea (23 en el grupo TMF, 14 en el grupo placebo), y dolor abdominal (14 en el grupo TMF, 11 en el grupo placebo). - Se registraron 3 eventos adversos graves posiblemente relacionados con el tratamiento, pero no hubo muertes ni colectomías durante el seguimiento de 8 semanas.

Anexo 9: Tabla 6 de resultados en ICD

Referencia: Crespo J, Arias MT, Cabezas J, Fortea JI, Cuadrado A, Iruzubieta P, et al. Ensayo clínico de fase III aleatorizado, controlado y abierto en pacientes con infección primaria o recurrente por Clostridioides difficile (CD), para evaluar la eficacia y seguridad de cápsulas de microbiota fecal liofilizada frente a fidaxomicina [Internet]. [citado 17 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://mikrobiomik.net/en/clostridium-difficile-clinical-trial/> (22)

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFFECTOS SECUNDARIOS
Javier Crespo; 2023; España	Ensayo clínico fase III, prospectivo, aleatorizado, abierto y controlado con tratamiento de referencia (MBK-01)	Primer episodio de infección por C.difficile, o recurrencias posteriores	92 pacientes; 45 en grupo con TMF y 47 en grupo con tratamiento de referencia (Fidaxomicina). - 22 pacientes del grupo intervención y 22 del grupo placebo no finalizaron el estudio.	Dosis única de 4 cápsulas orales de MBK-01 vs fidaxomicina 200mg/12h durante 10 días.	<ul style="list-style-type: none"> - En la población global, el 89,19% de los pacientes tratados con MBK-01 no tuvieron recurrencias de la diarrea, frente al 77,5% del grupo control, a las 8 semanas de seguimiento (p=0.013). El NNT en población global fue 9, evitando una recurrencia de ICD por cada 9 pacientes tratados. - En los episodios primarios de infección, MBK-01 demostró ser no inferior a la fidaxomicina en eficacia y seguridad; así como en pacientes que no recibieron antibiótico previo, al tener una eficacia del 100% frente al 80% del grupo control (p<0.01). - En los casos de recurrencias de ICD, el 81,25% de los pacientes tratados con MBK-01 no tuvieron recurrencias, frente al 38,46% del grupo tratado con fidaxomicina. Se demostró una diferencia en proporciones de 0,43 entre ambos grupos, determinando la superioridad de MBK-01 frente al antibiótico (p=0.014); siendo esta superioridad mayor a medida que aumenta el número de recurrencias previas. El NNT en este subgrupo fue de 2, evitando una recurrencia de ICD por cada 2 pacientes tratados. 	<ul style="list-style-type: none"> - El único EA relacionado con el tratamiento en ambos grupos fue la diarrea; registrando una menor cantidad de acontecimientos adversos en el grupo con TMF frente al grupo control (46,35% y 53,65%, respectivamente). - No se registró ningún EA severo en ninguno de los dos grupos.

Anexo 10: Tabla 7 de resultados en CU

Referencia: Haifer C, Paramsothy S, Kaakoush NO, Saikal A, Ghaly S, Yang T, et al. Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 6 de marzo de 2025];7(2):141-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34863330/> (23)

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFECTOS SECUNDARIOS
Craig Haifer; 2022; Australia	Ensayo clínico fase II, prospectivo, aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo (<i>LOTUS</i>)	Colitis ulcerosa activa (leve a moderada)	35 pacientes; 15 en grupo con TMF y 20 en grupo placebo.	TMF liofilizado oral vs cápsulas de placebo, durante 8 semanas, tras 2 semanas previas de tratamiento antibiótico. - En la semana 8, los respondedores al TMF se asignaron a continuar con TMF vs finalizar el TMF, durante 48 semanas más.	- En la semana 8, el 53% (8/15) de los pacientes del grupo intervención, y el 15% (3/20) del grupo placebo estaban en remisión clínica sin corticoides, o con respuesta endoscópica (puntuación Mayo total ≤ 2). - En la fase de mantenimiento, de los 10 respondedores al TMF, 4 continuaron con el tratamiento y los 6 restantes suspendieron la terapia. El 100% de los pacientes que continuaron con TMF se mantuvieron en remisión clínica, endoscópica e histológica, en la semana 56.	- Se notificaron EA en el 67% (10/15) de pacientes del grupo intervención, y en el 85% (17/20) del grupo placebo, durante el período de inducción de 8 semanas. Fueron molestias gastrointestinales leves y autolimitadas. - Cuatro EA graves se registraron: empeoramiento de la CU (2 en el grupo de TMF, 1 en el grupo placebo) y sangrado prerrectal (1 en el grupo placebo).

Anexo 11: Tabla 8 de resultados en CU

Referencia: Fang H, Fu L, Li X, Lu C, Su Y, Xiong K, et al. Long-term efficacy and safety of monotherapy with a single fresh fecal microbiota transplant for recurrent active ulcerative colitis: a prospective randomized pilot study. Microb Cell Fact [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 7 de marzo de 2025];20(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33468164/> ⁽²⁴⁾

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFFECTOS SECUNDARIOS
Haiming Fang; 2021; China	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con tratamiento de referencia	Colitis ulcerosa activa recurrente	20 pacientes; 10 en grupo con TMF y 10 en grupo control.	Única dosis de TMF fresco mediante colonoscopia vs tratamiento de referencia (mesalazina en los casos de CU leve a moderada; corticoides+mesalazina en los casos de CU grave).	<ul style="list-style-type: none"> - El 90% (9/10) de los pacientes del grupo de TMF y el 50% (5/10) del grupo control consiguieron una mejoría de los síntomas clínicos a las 2 semanas de tratamiento. - El grupo del TMF alcanzó una menor puntuación de Mayo con respecto al grupo control en la semana 4 (p=0.001) y en la semana 8 (p=0.019). A partir de los 6 meses, no hubo diferencias significativas. - El tiempo medio de remisión de la CU fue de 24 meses tanto en el grupo del TMF (rango 6-38 meses) como en el grupo control (rango 7-35 meses), sin diferencia significativa (p=0.895). - Se detectó una mejor diversidad de la microbiota tras el TMF, con una expansión de los taxones donantes de heces. La abundancia relativa de Bacteroidetes y de Escherichia disminuyeron, la de Proteobacteria aumentó significativamente, y Firmicutes no mostró cambios significativos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Algunos pacientes desarrollaron dolor abdominal leve, distensión y náuseas, resolviéndose todos los síntomas espontáneamente dentro de las 24h posteriores al TMF. - No se notificaron EA durante el seguimiento a largo plazo; salvo un caso de infección por VEB relacionado con el tratamiento, que ocurrió en las 2 semanas posteriores al TMF.

Anexo 12: Tabla 9 de resultados en CU

Referencia: Huang C, Huang Z, Ding L, Fu Y, Fan J, Mei Q, et al. Fecal microbiota transplantation versus glucocorticoids for the induction of remission in mild to moderate ulcerative colitis. J Transl Med [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 7 de marzo de 2025];20(1):354. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9373544/> ⁽²⁵⁾

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFECTOS SECUNDARIOS
Chunlan Huang; 2022; China	Ensayo clínico prospectivo, abierto y controlado con tratamiento de referencia	Colitis ulcerosa activa (leve a moderada)	122 pacientes; 62 en grupo con TMF y 60 en grupo control.	Dosis de TMF vía colonoscopia+enema rectal vs tratamiento de referencia (glucocorticoides), durante 3 días.	<ul style="list-style-type: none"> - Un 54,8% (34/62) de los pacientes del grupo intervención, y un 48,3% (29/60) del grupo control alcanzaron la remisión clínica y endoscópica (puntuación Mayo total \leq 2) en la semana 12, sin diferencias significativas ($p=0.59$). - En la semana 12, un 64,5% de los pacientes del grupo TMF y un 56,7% del grupo control tuvieron remisión clínica de la CU. - Los niveles de velocidad de sedimentación globular disminuyeron tanto en el grupo TMF como en el grupo control, tras la intervención; mientras que el resto de los parámetros inflamatorios no mostraron diferencias significativas. - La puntuación del IBDQ aumentó significativamente en ambos grupos tras la intervención, siendo algo más bajas en el grupo control; pero sin ninguna diferencia significativa. - Se encontró una tendencia descendente en la mayoría de las citocinas en el grupo respondedor; habiendo una reducción significativa de TNF-α e IL-6 tras el TMF. 	<ul style="list-style-type: none"> - La incidencia de EA fue mucho mayor en el grupo control (58,3%) que en el grupo del TMF (22,6); detectándose dos EA graves tras los glucocorticoides. - Un 22,6% de pacientes del grupo TMF tuvo al menos un EA registrado, principalmente malestar gastrointestinal leve y autolimitado, y fiebre. En el grupo control, un 60% tuvieron al menos un EA registrado, como colectomía, leucopenia, trastorno electrolítico, hipertensión, hiperglucemia o insomnio, entre otros.

Anexo 13: Tabla 10 de resultados en CU

Referencia: Chen M, Liu XL, Zhang YJ, Nie YZ, Wu KC, Shi YQ. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation by washed preparation in patients with moderate to severely active ulcerative colitis. J Dig Dis [Internet]. 1 de noviembre de 2020 [citado 10 de marzo de 2025];21(11):621-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32909356/> (27)

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFFECTOS SECUNDARIOS
Min Chen; 2020; China	Ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado y abierto	Colitis ulcerosa activa (moderada a grave)	9 pacientes; 4 en el grupo vía sonda nasoyeyunal fijada bajo guía endoscópica (SNJ), y 5 en el grupo vía sonda enteral transendoscópica fijada en ciego (STE).	Tres dosis de TMF administradas en los días 1, 3 y 5, por SNJ vs por STE.	<ul style="list-style-type: none"> - El 77,8% (7/9) de los pacientes incluidos alcanzó una respuesta clínica en la semana 2; definida como una reducción en la puntuación Mayo ≥ 3 y $\geq 30\%$ desde el inicio. - El 55,6% (5/9) y el 33,3% (3/9), respectivamente, alcanzaron la remisión clínica y la remisión endoscópica en la semana 12. Dos pacientes (22,2%) mantuvieron la remisión clínica y endoscópica a largo plazo hasta 6 meses después del TMF. - Hubo dos pacientes que no respondieron al TMF; uno cambió a terapia anti-TNF-α; y el otro se sometió a una colectomía. - Todos los pacientes excepto dos, tuvieron mejoría o normalización de los niveles de PCR a las 2 semanas. Asimismo, la VSG media también disminuyó, mientras que la hemoglobina y el nivel medio de albúmina aumentaron progresivamente. - Los resultados clínicos no difirieron significativamente en función de la vía de administración ($p > 0.05$). 	<ul style="list-style-type: none"> - Se notificaron EA leves y autolimitados en el 33,3% (3/9) de los pacientes, incluidos dolor abdominal leve, diarrea y fatiga; habiendo sido tratados todos a través de SNJ. Los síntomas aparecieron el día del TMF y desaparecieron espontáneamente a las 24h. - No se notificaron complicaciones infecciosas debido al TMF.

Anexo 14: Tabla 11 de resultados en CU

Referencia: Lahtinen P, Jalanka J, Mattila E, Tillonen J, Bergman P, Satokari R, et al. Fecal microbiota transplantation for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: A randomized controlled trial. World J Gastroenterol [Internet]. 2023 [citado 10 de marzo de 2025];29(17):2666-78. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v29/i17/2666.htm> ⁽²⁶⁾

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFFECTOS SECUNDARIOS
Perttu Lahtinen; 2023; Finlandia	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, cuádruple ciego y controlado con placebo	Colitis ulcerosa en remisión	48 pacientes; 24 en grupo con TMF y 24 en grupo placebo.	Dosis única de TMF vs dosis única de placebo autólogo, vía colonoscopia.	<ul style="list-style-type: none"> - Un 54% (13/24) de los pacientes del grupo TMF, y un 41% (10/24) del grupo control alcanzaron la remisión clínica y endoscópica (puntuación Mayo total \leq 3) tras el seguimiento de 12 meses. - Cuatro meses después del TMF, las puntuaciones de calidad de vida disminuyeron en el grupo de TMF con respecto al grupo placebo ($p=0.017$); y la medida de la calidad de vida específica de la enfermedad fue más alta en el grupo placebo que en el grupo intervención ($p=0.003$). - No hubo diferencias en los valores de calprotectina fecal o en los hallazgos endoscópicos entre los grupos de estudio, así como en el número de recaídas, a los 12 meses de seguimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los EA fueron leves, infrecuentes, y se registraron de manera equitativa entre ambos grupos. - En el grupo de TMF se registraron durante el seguimiento, síntomas tales como fatiga, estreñimiento, gastroenteritis, y un diagnóstico de colangitis esclerosante primaria. Por su parte, en el grupo placebo, se informó de hinchazón abdominal, infección respiratoria leve prolongada, o artralgias, entre otras. Ninguna de las hospitalizaciones que se monitorearon durante 12 meses fueron atribuibles al TMF.

Anexo 15: Tabla 12 de resultados en EC

Referencia: Sokol H, Landman C, Seksik P, Berard L, Montil M, Nion-Larmurier I, et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. Microbiome [Internet]. 3 de febrero de 2020 [citado 4 de marzo de 2025];8(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014035/> (28)

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFFECTOS SECUNDARIOS
Harry Sokol; 2020; Francia	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, simple ciego y controlado con placebo	Enfermedad de Crohn en remisión	17 pacientes; 8 en grupo intervención con TMF y 9 en grupo placebo. - Un paciente perdió el seguimiento estando en remisión en la semana 12, considerándose en brote en la semana 24.	Dosis única de TMF vs dosis única de placebo, administrados vía colonoscopia, tras tratamiento del brote activo con corticosteroides orales hasta remisión clínica	<ul style="list-style-type: none"> - Ninguno de los pacientes alcanzó el punto final primario. La tasa de remisión clínica sin esteroides a las 10 y 24 semanas fue del 44,4% (4/9) y 33,3% (3/9) en el grupo placebo; frente al 87,5% (7/8) y 50% (4/8) en el grupo con TMF. - El índice endoscópico de gravedad de la EC disminuyó 6 semanas después del TMF, pero no después del placebo. - El nivel de PCR aumentó 6 semanas después del trasplante simulado, pero no después del TMF. - La incidencia de brotes fue menor en el grupo TMF que en el grupo placebo, pero no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas). - La diversidad alfa de la microbiota intestinal se vio aumentada después del TMF, pero este cambio fue transitorio y la diversidad regresó a su nivel inicial 14 semanas después del TMF. 	- Se notificaron 13 EA graves, incluidos nueve brotes de EC (6 en el grupo placebo y 3 en el grupo con TMF). Entre los otros seis restantes (episodio de gastroenteritis, intoxicación alimentaria, astenia transitoria, luxación de hombro, etc.), ninguno se consideró relacionado con el TMF.

Anexo 16: Tabla 13 de resultados en EC

Referencia: Yang Z, Bu C, Yuan W, Shen Z, Quan Y, Wu S, et al. Fecal Microbiota Transplant via Endoscopic Delivering Through Small Intestine and Colon: No Difference for Crohn's Disease. Dig Dis Sci [Internet]. 1 de enero de 2020 [citado 4 de marzo de 2025];65(1):150-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31367877/> (29)

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFFECTOS SECUNDARIOS
Zhenyu Yang; 2020; China	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego	Enfermedad de Crohn activa	31 pacientes; 15 en el grupo vía gastroscopia y 16 en el grupo vía colonoscopia. - Hubo una pérdida de un paciente en cada grupo antes de iniciar la intervención, y otra pérdida más en cada grupo durante la misma (4 pérdidas en total durante el estudio).	Dos dosis de TMF separadas por 7 días, administradas vía gastroscopia vs vía colonoscopia	<ul style="list-style-type: none"> - Se logró un 77,8% (21/27) de respuesta clínica, y una remisión clínica a las 8 semanas después del TMF en un 66,5% de los pacientes (18/27). - No se objetivaron diferencias significativas entre los grupos de gastroscopia y colonoscopia (respuesta clínica, 76,9% y 78,6%, respectivamente; remisión clínica, 99,2% y 64,3%, respectivamente). - En el período de seguimiento de 8 semanas, la tasa de remisión clínica fluctuó hasta la semana 6, con un pico en la semana 2 (66,7%). - El nivel de PCR disminuyó 10mg/L en la semana 8 con respecto al valor inicial. - Antes del TMF, los pacientes con EC tenían un índice de diversidad y de OTU más bajos en comparación con los donantes; mostrando niveles más bajos de Bacteroides, Eubacterium, Faecalibacterium y Roseburia, y niveles más altos de Clostridium, Cronobacter, Fusobacterium y Streptococcus. 2 semanas después del TMF, se demostró un aumento significativo en OTU y el índice de diversidad en los pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se notificaron EA leves durante o poco después del tratamiento en un 76,9% de los pacientes del grupo gastroscopia vs un 64,3% de los pacientes del grupo colonoscopia. La diarrea fue el EA más común (14,3% y 57,1% en los dos grupos, respectivamente), seguida de un empeoramiento del dolor abdominal (21,4% y 14,3%, respectivamente). 4 pacientes experimentaron reflujo tras la TMF vía gastroscopia, y 2 pacientes informaron fiebre transitoria. - No ocurrieron complicaciones de infección tras el tratamiento, y la mayoría de EA desaparecieron en 24h.

Anexo 17: Tabla 14 de resultados en EC

Referencia: Xiang L, Ding X, Li Q, Wu X, Dai M, Long C, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation in Crohn's disease: a new target treatment? Microb Biotechnol [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 5 de marzo de 2025];13(3):760-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31958884/> (30)

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFFECTOS SECUNDARIOS
Li Yuan Xiang; 2020; China	Ensayo clínico prospectivo, no aleatorizado, abierto y controlado con tratamiento de referencia	Enfermedad de Crohn activa	174 pacientes en total. - 14 pacientes cambiaron de terapia debido a la pérdida de respuesta durante el seguimiento.	Dosis de TMF vs tratamiento de referencia, administrado vía colonoscopia.	<ul style="list-style-type: none"> - El 75,3% de los pacientes (131/174) alcanzaron una respuesta clínica al mes siguiente del TMF. De ellos, el 9,2% (12/131) alcanzaron una remisión sostenida con una dosis de TMF, el 75,6% (99/131) recibieron un segundo ciclo de TMF; mientras que el 10,7% restante cambiaron de terapia. - De los 109 pacientes que recibieron múltiples ciclos de TMF durante el seguimiento, el 58,7% (64/109) alcanzó una respuesta clínica, y el 21,1% (23/109) alcanzó una remisión clínica sostenida hasta el final del seguimiento. - 1 mes después de realizarse el TMF, el 72,7% (101/139), el 61,6% (90/146), el 76% (19/25) y el 70,6% (12/17) de los pacientes lograron una mejoría en el dolor abdominal, la diarrea, la hematoquecia y la fiebre respectivamente. - El 50% (10/20) de los pacientes dependientes de esteroides lograron una remisión sin esteroides a los 6 meses después del TMF. 	<ul style="list-style-type: none"> - No se observaron EA relacionados con el TMF a largo plazo (> 1 mes). - Se notificaron cuatro muertes durante el seguimiento de este estudio, ninguna de ellas se consideró relacionadas con el TMF. - Durante el seguimiento del estudio, el 24,1% (42/174) de todos los pacientes se sometieron a cirugía intestinal (resección o formación de un estoma), a una mediana de 23,5 meses, tras el TMF. De esos pacientes, el 40,5% (17/42) no mostró respuesta al mes del TMF.

Anexo 18: Tabla 15 de resultados en SII

Referencia: El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Gut [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 10 de marzo de 2025];69(5):859-67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31852769/> ⁽³¹⁾

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFECTOS SECUNDARIOS
Magdy El-Salhy; 2020; Noruega	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Síndrome de Intestino Irritable moderado a severo	165 pacientes; repartidos 55 en el grupo A, 55 en el grupo B, 55 en el grupo C. - Hubo una pérdida de 1 paciente del grupo B antes de analizar los resultados.	Una dosis de placebo (A) vs 30g de FMT (B) vs 60g de TMF (C), administrados vía gastroscopia.	<ul style="list-style-type: none"> - A los 3 meses del TMF, se consiguió una reducción de los síntomas del SII (descenso IBS-SSS ≥ 50 puntos) en el 23,6%, 76,9% ($p < 0.0001$) y 89,1% ($p < 0.0001$) de los pacientes del grupo A, B y C, respectivamente. - Hubo diferencias significativas en la respuesta entre 30g TMF y 60g TMF después de 2 semanas, 1 mes y 3 meses ($p = 0.004$); si bien la puntuación total de IBS-SSS no difirió entre los pacientes de ambos grupos. - En relación a la sintomatología, hubo mejoría clínica en los síntomas abdominales en el 5,5%, 35,2% y 47,3% de los pacientes en los grupos A, B y C, respectivamente; en la fatiga en el 21,8%, 53,7% y 52,7% de ellos; y en la calidad de vida en el 7,3%, 61,1% y 58,2% de ellos. - El análisis bacteriano demostró cambios significativos en los grupos B y C, pero no en el grupo placebo; mostrando en los respondedores al TMF señales más altas para Eubacterium bifforme, Lactobacillus y Alistipes, y señales más bajas para Bacteroides. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se notificaron EA leves y autolimitados, la mayoría de naturaleza gastrointestinal (dolor abdominal leve intermitente, diarrea o estreñimiento) en los dos primeros días tras el TMF. - Dos pacientes desarrollaron diverticulitis a los 2 y 3 meses tras el TMF, pero ambos presentaban diverticulosis confirmada endoscópicamente.

Anexo 19: Tabla 16 de resultados en SII

Referencia: El-Salhy M, Winkel R, Casen C, Hausken T, Gilja OH, Hatlebakk JG. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Patients With Irritable Bowel Syndrome at 3 Years After Transplantation. *Gastroenterology* [Internet]. 1 de octubre de 2022 [citado 12 de marzo de 2025];163(4):982-994.e14. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35709830/> ⁽³²⁾

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFECTOS SECUNDARIOS
Magdy El-Salhy; 2022; Noruega	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Síndrome de Intestino Irritable moderado a severo	125 pacientes; repartidos 38 en el grupo A, 42 en el grupo B, 45 en el grupo C. - Hubo 1 pérdida en el grupo A, 5 pérdidas en el grupo B y 5 pérdidas en el grupo C, entre el 2º y 3º año de seguimiento.	Una dosis de placebo (A) vs 30g de FMT (B) vs 60g de TMF (C), administrados vía gastroscopia.	- A los 2 años del TMF, se consiguió una tasa de respuesta en el 26,3%, 69,1% y 77,8% de los pacientes del grupo A, B y C, respectivamente. A los 3 años después del TMF, las tasas fueron del 27%, 64,9% y 71,8%, respectivamente. Las tasas de respuesta fueron significativamente mayores en los grupos de 30g y 60g de TMF que en el grupo placebo. - Los pacientes de los grupos B y C tuvieron menos síntomas de SII y fatiga y una mayor calidad de vida, tanto a los 2 como a los 3 años tras el TMF. El índice de disbiosis solo disminuyó en los grupos de tratamiento activo a los 2 y 3 años; siendo la proporción de pacientes con disbiosis entre los respondedores del 84%, 30% y 37% al inicio, y a los 2 y 3 años después del TMF. - 8 de los 10 pacientes retrasplantados (80%) respondieron al TMF a los 3 meses del retrasplante. Los síntomas del SII se redujeron significativamente; y el índice de disbiosis antes y 3 meses después del TMF fue del 2,4 y 1,4 respectivamente; siendo por tanto significativamente menor a los 3 meses del retrasplante (p=0.03).	- No se registraron EA a largo plazo.

Anexo 20: Tabla 17 de resultados en SII

Referencia: Hamazaki M, Sawada T, Yamamura T, Maeda K, Mizutani Y, Ishikawa E, et al. Fecal microbiota transplantation in the treatment of irritable bowel syndrome: a single-center prospective study in Japan. BMC Gastroenterol [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 12 de marzo de 2025];22(1):1-11. Disponible en: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-022-02408-5> ⁽³³⁾

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFFECTOS SECUNDARIOS
Motonobu Hamazaki; 2022; Japón	Ensayo clínico prospectivo, no aleatorizado y abierto	Síndrome de Intestino Irritable refractario	17 pacientes en total	Una dosis de TMF administrada vía colonoscopia	<ul style="list-style-type: none"> - A las 12 semanas del TMF, la escala de gravedad del SII disminuyó un promedio de 115, 58 puntos, con una mejoría significativa en todos los períodos de 4, 8 y 12 semanas ($p=0.003$, 0.001 y 0.001, respectivamente). - Hubo un 58,8% (10/17) de los pacientes que fueron considerados respondedores (mejoría de ≥ 50 puntos del IBS-SSS); con una mejoría significativa a las 4, 8 y 12 semanas en ítems distintos a la frecuencia del dolor abdominal ($p<0.05$). - El 66,7% de pacientes con SII-diarrea y el 60% de pacientes con SII-estreñimiento mostraron una mejoría en la BSFS. - La α-diversidad aumentó solamente en el grupo respondedor al TMF ($p=0.017$); aumentando la abundancia relativa de Neisseria y Akkermansia, y disminuyendo Desulfovibrio y Delftia. En el grupo no respondedor, los géneros bacterianos Atopobium y Veillonella disminuyeron después de 12 semanas. 	- Se notificaron 2 casos de dolor abdominal leve y autolimitado; pero no hubo casos con EA graves.

Anexo 21: Tabla 18 de resultados en SII

Referencia: Yau YK, Su Q, Xu Z, Tang W, Ching JYL, Mak JWY, et al. Randomised clinical trial: Faecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome with diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 1 de octubre de 2023 [citado 12 de marzo de 2025];58(8):795-804. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.17703> ⁽³⁴⁾

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFECTOS SECUNDARIOS
Yuk Kam Yau; 2023; China	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Síndrome de Intestino Irritable, con diarrea	56 pacientes con SII-D; 28 en el grupo con TMF y 28 en el grupo con placebo	Dos dosis de TMF separadas por 4 semanas vs dos dosis de placebo, administradas vía gastroscopia.	<ul style="list-style-type: none"> - En la semana 12, el 57,1% (16/28) de los pacientes del grupo intervención logró una respuesta clínica, frente al 46,4% (13/28) del grupo placebo (p=0.42). Los sujetos del grupo TMF mostraron una reducción significativa (≥ 50 puntos) en la IBS-SSS desde el inicio hasta la semana 12 (p=0.0015), mientras que en el grupo placebo no hubo cambios significativos. - Como resultado secundario, hubo una mejoría significativa de la hinchazón abdominal en el 72% de pacientes del grupo TMF, frente al 30% del grupo placebo (p=0.005). - Tras 12 semanas de seguimiento, 23 pacientes del grupo placebo fueron asignados para recibir TMF de etiqueta abierta, alcanzando un 65,2% y un 82,4% de ellos una respuesta clínica y una mejoría de la hinchazón, respectivamente. - El microbioma fecal de los pacientes en el grupo TMF mostró una reducción de bacterias como Rominococcus gnavus y un enriquecimiento de bacterias como Lawsonibacter, en la semana 12; mientras que en el grupo placebo no hubo cambios. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se notificaron un total de 20 EA durante la fase ciega (11 en el grupo TMF, 9 en el grupo placebo), ninguno relacionado con las intervenciones médicas realizadas. - Los EA incluyeron gastroenteritis, hinchazón y diarrea, rinitis alérgica, infección ocular, entre otros. Un paciente del grupo TMF tuvo un episodio de fiebre 10 días después de la intervención, y se recuperó espontáneamente. - Durante la extensión abierta, se reportaron 7 EA, incluidos náuseas, dolor bucal, reflujo ácido, molestias de garganta, etc. - Ningún paciente interrumpió el tratamiento por eventos adversos relacionados con el mismo.

Anexo 22: Tabla 19 de resultados en SII

Referencia: Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, Christiaens E, Heyerick L, Boelens J, et al. Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial. *Gastroenterology* [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 12 de marzo de 2025];160(1):145-157.e8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32681922/> ⁽³⁵⁾

PRIMER AUTOR, AÑO, PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	PATOLOGÍA	TAMAÑO MUESTRAL	INTERVENCIÓN vs COMPARACIÓN	RESULTADOS	EFFECTOS SECUNDARIOS
Tom Holvoet; 2021; Bélgica	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, cuádruple ciego y controlado con placebo	Síndrome de Intestino Irritable refractario	62 pacientes; 43 en el grupo con TMF y 19 en el grupo con placebo. - 1 paciente del grupo placebo se suicidó 10 días después del TMF.	Dosis única de TMF vs dosis única de placebo, vía gastroscopia.	<ul style="list-style-type: none"> - En la semana 12, el 56% (24/43) de los pacientes del grupo TMF logró una mejoría de los síntomas del SII y la distensión abdominal, frente al 26% (5/19) del grupo placebo (p=0.03); siendo la respuesta entre los pacientes del grupo intervención significativamente superior en las mujeres (69%) que en los hombres (29%) (p=0.01). - Los pacientes del grupo TMF tuvieron mejoras significativas en el nivel de malestar (reducción media 19%), frecuencia de las deposiciones (reducción media 13%), urgencia (reducción media 38%), dolor abdominal (reducción media 26%), flatulencia (reducción media 10%), y calidad de vida (aumento medio 16%). - Tras un único TMF, el 21% de los pacientes informaron de efectos mantenidos un año después, en comparación con el 5% de los pacientes del grupo placebo. La mediana de tiempo hasta la pérdida de respuesta fue de 4 meses (rango: 3,5-12). - Un segundo TMF redujo los síntomas en el 67% de los pacientes con una respuesta inicial al TMF, pero no en aquellos con una ausencia de respuesta previa. 	- No se notificaron eventos adversos durante el estudio.