



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud Carrera de Medicina

Año 2024 Trabajo Final de Carrera (Tesis)

Trasplante de microbiota fecal (TMF) frente al tratamiento convencional en la
diarrea asociada a antibióticos por Clostridioides difficile
Fecal microbiota transplantation (FMT) versus conventional treatment in
Clostridioides difficile antibiotic-associated diarrhea.

Alumno:

Stupnik Juliana

juliana.stupnik@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Laube Gerardo

gerardo.laube@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Trasplante de microbiota fecal (TMF) frente al tratamiento convencional en la diarrea asociada a antibióticos por Clostridioides difficile
Fecal microbiota transplantation (FMT) versus conventional treatment in Clostridioides difficile antibiotic-associated diarrhea.

Autores: Stupnik Juliana, Laube Gerardo

Resumen

Introducción: La diarrea asociada a antibióticos (DAA) es un efecto secundario común que resulta de la alteración de la flora intestinal, lo que permite la proliferación de patógenos como Clostridioides difficile. Esta bacteria es responsable de la colitis pseudomembranosa, una enfermedad hospitalaria en aumento relacionada con el uso de antibióticos y cepas más virulentas. El tratamiento de la colitis por C. difficile requiere la interrupción de los antibióticos que desencadenan la infección, ya que el uso de antimicrobianos adicionales puede ser perjudicial, especialmente en pacientes con múltiples comorbilidades. El trasplante de microbiota fecal (TMF) se ha posicionado como un tratamiento prometedor para la colitis por C. difficile, ya que restaura la diversidad microbiana en el colon, eliminando la bacteria y reduciendo las tasas de recurrencia..

Material y métodos: revisión sistemática de trabajos científicos observacionales, descriptivos y retrospectivos, publicados entre 2018 y 2024, con el objetivo de evaluar la efectividad del trasplante de microbiota fecal frente a tratamientos antibióticos refractarios en casos de colitis pseudomembranosa por Clostridioides difficile. **Resultados:** De los 10 artículos utilizados para elaborar el ensayo, se compararon los resultados de 4 de ellos. Los datos revelan una mayor eficacia del TMF en colitis por Clostridioides Difficile contra el tratamiento convencional, demostrando una disminución en los efectos adversos y en la tasa de mortalidad, mayor eficacia y menor recurrencia de enfermedad. **Conclusión:** El trasplante de microbiota fecal (TMF) es un tratamiento superior a los antibióticos para la colitis por Clostridioides difficile, ya que restaura la diversidad microbiana del intestino, eliminando la infección y previniendo recurrencias. A diferencia de los antibióticos, que pueden causar disbiosis y aumentar el riesgo de recaídas, el TMF muestra tasas de éxito más altas y es especialmente beneficioso para pacientes con comorbilidades. Aunque su costo inicial es mayor, los ahorros a largo plazo por menos hospitalizaciones y recaídas lo convierten en una opción más rentable

Palabras Clave: Clostridioides difficile; trasplante de microbiota fecal; colitis; antibióticos

Abstract

Introduction: Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is a common side effect resulting from altered intestinal flora, allowing the proliferation of pathogens such as Clostridioides difficile. This bacterium is responsible for pseudomembranous colitis, an increasing hospital-acquired disease related to antibiotic use and more virulent strains. Treatment of C. difficile colitis requires discontinuation of the antibiotics that trigger the infection, as the use of additional antimicrobials can be detrimental, especially in patients with multiple comorbidities. Fecal microbiota transplantation (FMT) has been positioned as a promising treatment for C. difficile colitis by restoring microbial diversity in the colon, eliminating the bacteria and reducing recurrence rates.

Methods: systematic review of observational, descriptive and retrospective scientific papers published between 2018 and 2024, with the aim of evaluating the effectiveness of fecal microbiota transplantation versus refractory antibiotic treatment in cases of pseudomembranous colitis due to Clostridioides difficile.

Results: Of the 10 articles used to prepare the trial, the results of 4 of them were compared. The data reveal a greater efficacy of TMF in Clostridioides difficile colitis against conventional treatment, demonstrating a decrease in adverse effects and mortality rate, greater efficacy and lower disease recurrence. **Conclusion:** Fecal microbiota transplantation (FMT) is a superior treatment to antibiotics for Clostridioides difficile colitis, as it restores the microbial diversity of the intestine, eliminating the infection and preventing recurrences. Unlike antibiotics, which can cause dysbiosis and increase the risk of relapse, TMF shows higher success rates and is especially beneficial for patients with comorbidities. Although its initial cost is higher, the long-term savings from fewer hospitalizations and relapses make it a more cost-effective option

Keywords: Clostridioides difficile; fecal microbiota transplantation; colitis; antibiotics.

INTRODUCCIÓN

La diarrea asociada a antibióticos (DAA) es un efecto secundario común causado principalmente por la alteración de la flora intestinal, facilitando la proliferación de patógenos como *Clostridioides Difficile*. Esta bacteria es la causa principal de colitis pseudomembranosa, una enfermedad hospitalaria creciente asociada con el uso de antibióticos y cepas virulentas.

La epidemiología muestra altas tasas de colonización en pacientes hospitalizados, con el entorno hospitalario como fuente importante de transmisión. En el tratamiento de la colitis por *Clostridioides difficile* (CD), es crucial interrumpir cualquier antibiótico desencadenante inicialmente. El uso simultáneo de otros antimicrobianos puede ser contraproducente, especialmente en pacientes graves o con múltiples comorbilidades. Se prefieren antibióticos como metronidazol, vancomicina o fidaxomicina para erradicar el CD, aunque la alta tasa de recurrencias sigue siendo un desafío significativo. El trasplante de microbiota fecal (TMF) ha surgido como un tratamiento prometedor para la colitis por *C. difficile*. Esta terapia restaura la diversidad microbiana del colon, eliminando activamente *C. difficile* y reduciendo las tasas de recurrencia. A pesar de ser inicialmente investigado en la década de 1950, el TMF ha ganado interés debido a su alta efectividad en estudios recientes, superando en algunos casos a los tratamientos convencionales como la vancomicina.

MATERIALES Y METODOS

Este estudio se llevó a cabo mediante una revisión sistemática de trabajos científicos observacionales, descriptivos y retrospectivos, con el objetivo de evaluar la efectividad del trasplante de microbiota fecal frente a tratamientos antibióticos refractarios en casos de colitis pseudomembranosa por *Clostridioides difficile*. La población objeto de este análisis incluyó pacientes diagnosticados con colitis pseudomembranosa. Se consideraron aquellos trabajos publicados desde el año 2018 hasta la

fecha actual, los cuales se recolectaron mediante una búsqueda exhaustiva de información relacionada con el tema.

Se incluyeron en la revisión los estudios que estuvieron disponibles en bases de datos como PubMed o Google Académico, escritos en español o inglés, y extraídos de textos médicos. Asimismo, se admitieron tanto investigaciones de campo como revisiones sistemáticas que abordaron específicamente el trasplante de microbiota fecal y que se centraron en la colitis pseudomembranosa por *Clostridioides difficile*, así como estudios que trataron la diarrea asociada a tratamientos antibióticos.

No se consideraron aquellos trabajos que fueron publicados antes de 2018, que estuvieron en idiomas distintos al español o inglés, que no estuvieron disponibles en texto completo, o que no abordaron específicamente la colitis pseudomembranosa por *Clostridioides difficile*.

En cuanto a las variables del estudio, se definió como variable independiente el tipo de tratamiento, que pudo ser trasplante de microbiota fecal o tratamiento antibiótico. El trasplante incluyó diferentes modalidades, como la fuente de las heces (donante seleccionado, banco de heces), la frecuencia de administración y la vía de administración. Por su parte, el tratamiento antibiótico abarcó el tipo específico utilizado (metronidazol, vancomicina, fidaxomicina), así como la dosis y duración del tratamiento. Las variables dependientes se centraron en la eficacia del tratamiento, que se midió a través de la tasa de curación inicial y la tasa de recurrencia de la infección por *C. difficile*. También se evaluó la seguridad y tolerancia del tratamiento, considerando la incidencia de efectos secundarios y complicaciones, así como los cambios en la microbiota intestinal, que incluyeron la diversidad y composición antes, durante y después del tratamiento.

A partir de la información obtenida, se realizó una interpretación respetando los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados. Las limitaciones del estudio dependieron del número de estudios identificados que cumplieron con los criterios de inclusión, en este caso 10 estudios, así como de posibles restricciones de acceso a documentos.

RESULTADOS

Los estudios revisados presentan una imagen clara sobre la eficacia del trasplante de microbiota fecal (TMF) en el tratamiento de la colitis por *Clostridioides difficile*, aunque cada uno aporta matices importantes. Según Tixier EN y Verheyen E, el TMF se asocia con una tasa de mortalidad significativamente menor en comparación con el tratamiento estándar, evidenciando una reducción del riesgo absoluto del 31,2%. En contraste, el metanálisis de Health Quality Ontario señala que, aunque el TMF mejora la diarrea recurrente, no reduce la mortalidad de manera significativa.

Minkoff NZ y Aslam S concluyeron que el TMF incrementa la resolución de la colitis recurrente con un riesgo relativo de 1,92, lo que sugiere una eficacia considerable. Song JH y Kim YS encontraron tasas de curación de aproximadamente el 90% en pacientes con colitis resistente, reafirmando así la efectividad del TMF. En este contexto, Gupta K y Tappiti M destacan que los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de infección, lo que podría hacer que el TMF sea una opción más prometedora en este grupo.

En términos de eventos adversos, Tixier y Verheyen reportaron que, aunque se presentaron eventos graves en el grupo TMF, su proporción fue menor que en el grupo de tratamiento estándar. Health Quality Ontario advirtió sobre un aumento de eventos adversos asociados al TMF, como diarrea a corto plazo. Minkoff y Aslam indicaron que el TMF podría disminuir eventos adversos graves, aunque la claridad en este aspecto fue menor. Por su parte, Song JH y Kim YS señalaron malestar abdominal como el efecto adverso más común, con una baja incidencia de mortalidad atribuible al TMF. Gupta y Tappiti también resaltan que, aunque algunos eventos adversos graves se reportaron en pacientes de edad avanzada, la eficacia del TMF seguía siendo alta.

Desde la perspectiva de coste-efectividad, Health Quality Ontario indicó que la adopción del TMF podría generar ahorros significativos en el sistema de salud. Aunque Song JH y Kim YS no se centraron en este análisis, sugirieron que el TMF puede mejorar la calidad de vida de los

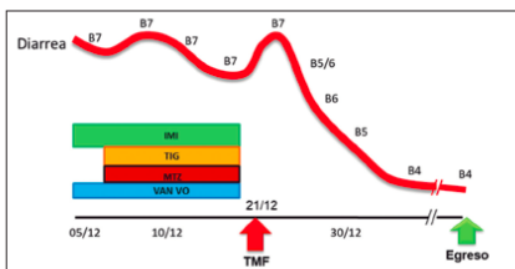
pacientes, lo que puede llevar a beneficios económicos a largo plazo. Gupta y Tappiti también subrayan la eficacia del TMF en ancianos con múltiples comorbilidades, lo que refuerza su uso en poblaciones vulnerables.

Por último, tanto Nowak et al. como Girotra et al. han demostrado que el TMF es eficaz en pacientes con comorbilidades importantes, aunque sin grupos de control. Sin embargo, estudios controlados como los de Van Nood et al. y Cammarota et al. evidencian tasas de eficacia del FMT de hasta el 94% en comparación con tratamientos estándar, lo que refuerza su validez en poblaciones específicas.

ESTUDIAR	CURA CLÍNICA	CURA GLOBAL	REAPARICIÓN	SEGURIDAD/EVENTOS ADVERSOS (MENORES/MAYORES)
Friedman y otros, [3]	Resolución de la diarrea al tercer día y <i>C. difficile</i> negativo en heces dentro de las 10 semanas sin recaídas.	82% FMT 39% AB después de un solo FMT	2 en FMT 14 en AB	0/2
Nowak y otros, [6]	Resolución de la diarrea y toxina <i>C. difficile</i> positiva después de 10 semanas	68% con FMT repetido	14	8/0
Girotra y col., [7]	Resolución de diarrea, dolor abdominal y toxina <i>C. difficile</i> negativa en 4 a 12 semanas	93% después de un solo FMT	0	5/0
Tabbaa y otros, [10]	Libre de diarrea y negativo a la toxina de <i>C. difficile</i> durante más de un año	90,4 % EI 84,2 % no EI con FMT repetido	6 en EI 12 en no EI	*/6 en EI
Fischer y otros, [11]	Resolución de la diarrea al tercer día y <i>C. difficile</i> negativo en heces dentro de las 10 semanas sin recaídas. Resolución de la diarrea y/O toxina de <i>C. difficile</i> negativa dentro de las 12 semanas del FMT sin necesidad de terapia anti-CDI.	90%	7	*/8
Shin y otros, [16]	*	*	2(4,5%) en FMT 4(16,7%) en AB	*
Jalanka y otros, [25]	Resolución de los síntomas O cultivo de <i>C. difficile</i> o toxina negativo durante 3,8 años.	100% con repetición FMT*AB	0	*/28 FMT=11 AB=17

La Tabla de Gupta K, Tappiti M resume los resultados de la infección recurrente por *Clostridioides difficile* después del trasplante de microbiota fecal.

Fig. 1.- Evolución clínica de la diarrea de acuerdo a la escala de heces de Bristol (tipos B4 a B7 según Tabla 1) y de los tratamientos antibióticos recibidos



IMI: imipenem; TIG: tigeciclina; MTZ: metronidazol; VAN VO: vancomicina vía oral. TMF: trasplante de microbiota fecal

Caso clínico de Martínez JV, Raush A que muestra una marcada mejoría de la diarrea, de acuerdo a la escala de Bristol, luego de la administración del TMF

DISCUSIÓN

El trasplante de microbiota fecal (TMF) se presenta como un tratamiento superior al convencional con antibióticos para la colitis por *Clostridioides difficile* por varias razones clave. Primero, el TMF aborda la raíz del problema al restaurar la diversidad microbiana en el intestino, lo que no solo elimina la infección activa, sino que también ayuda a prevenir recurrencias al reequilibrar la flora intestinal. En comparación, los tratamientos antibióticos convencionales, aunque efectivos en la erradicación de *C. difficile*, a menudo conducen a un mayor riesgo de recurrencia debido a su impacto adverso en la microbiota intestinal. La evidencia sugiere que el TMF tiene tasas de éxito significativamente más altas y una menor incidencia de recaídas en comparación con antibióticos como la vancomicina.

Además, el TMF es una opción más prometedora para pacientes con múltiples comorbilidades o en situaciones de gravedad, donde los antibióticos pueden ser menos efectivos y aumentar el riesgo de complicaciones.

Por último, desde una perspectiva económica, aunque el costo inicial del TMF puede ser más alto, los ahorros a largo plazo derivados de una menor tasa de recurrencias y la reducción en la necesidad de hospitalizaciones y tratamientos

adicionales hacen que el TMF sea una opción más rentable en el manejo de la colitis por *C. difficile*.

En conjunto, estas razones destacan al TMF como una alternativa preferible, ofreciendo no solo una resolución más efectiva de la infección, sino también una mejora en la salud intestinal a largo plazo.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez JV, Raush A, Efrón ED, Zubiaurre I, Pinoni MV, Giorgio PL, Eusebio MJ, Verbanaz SC, Jordan R. Colitis refractaria por *Clostridium difficile* tratada con trasplante de microbiota fecal [Refractory colitis by *Clostridium difficile* treated with fecal microbiota transplant]. Medicina (B Aires). 2019;79(4):291-294. Spanish. PMID: 31487251.
- Xu Q, Zhang S, Quan J, Wu Z, Gu S, Chen Y, Zheng B, Lv L, Li L. The evaluation of fecal microbiota transplantation vs vancomycin in a *Clostridioides difficile* infection model. Appl Microbiol Biotechnol. 2022 Oct;106(19-20):6689-6700. doi: 10.1007/s00253-022-12154-z. Epub 2022 Sep 10. PMID: 36085529.
- Gupta K, Tappiti M, Nazir AM, Koganti B, Memon MS, Aslam Zahid MB, Shantha Kumar V, Mostafa JA. Fecal Microbiota Transplant in Recurrent *Clostridium Difficile* Infections: A Systematic Review. Cureus. 2022 May 5;14(5):e24754. doi: 10.7759/cureus.24754. PMID: 35693372; PMCID: PMC9174020.
- Tixier EN, Verheyen E, Ungaro RC, Grinspan AM. Faecal microbiota transplant decreases mortality in severe and fulminant *Clostridioides difficile* infection in critically ill patients. Aliment Pharmacol Ther. 2019 Nov;50(10):1094-1099. doi:

- 10.1111/apt.15526. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31612528; PMCID: PMC6817391.
- Health Quality Ontario. Fecal Microbiota Therapy for Clostridium difficile Infection: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2016 Jul 1;16(17):1-69. PMID: 27516814; PMCID: PMC4973962.
 - Minkoff NZ, Aslam S, Medina M, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Acra S, Nicholson MR, Imdad A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent Clostridioides difficile (Clostridium difficile). Cochrane Database Syst Rev. 2023 Apr 25;4(4):CD013871. doi: 10.1002/14651858.CD013871.pub2. PMID: 37096495; PMCID: PMC10125800.
 - Wilcox MH, McGovern BH, Hecht GA. The Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant for Recurrent Clostridium difficile Infection: Current Understanding and Gap Analysis. Open Forum Infect Dis. 2020 Apr 11;7(5):ofaa114. doi: 10.1093/ofid/ofaa114. PMID: 32405509; PMCID: PMC7184446.
 - Dinleyici M, Vandenplas Y. Clostridium difficile Colitis Prevention and Treatment. Adv Exp Med Biol. 2019;1125:139-146. doi: 10.1007/5584_2018_322. PMID: 30689174.
 - Song JH, Kim YS. Recurrent Clostridium difficile Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. Gut Liver. 2019 Jan 15;13(1):16-24. doi: 10.5009/gnl18071. PMID: 30400734; PMCID: PMC6346998.
 - Cheng YW, Fischer M. Fecal Microbiota Transplantation: Redefining Surgical Management of Refractory Clostridium difficile Infection. Clin Colon Rectal Surg. 2020 Mar;33(2):92-97. doi: 10.1055/s-0040-1701233. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32104162; PMCID: PMC7042019.