



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo
UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL COMO
TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

**AUTOR: NADYA LIZBETH ZAPATA FRANCO DIRECTOR: DR.
EDGAR ADRIANO CRESPO VINTIMILLA**

AZOGUES - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Nadya Lizbeth Zapata Franco portador de la cédula de ciudadanía N° **0706584828**. Declaro ser el autor de la obra: “**Eficacia del trasplante de microbiota fecal como tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión Sistemática**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **07 de octubre del 2024**



Nadya Lizbeth Zapata Franco

Ci: 0706584828

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Edgar Adriano Crespo Vintimilla

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: "EFICACIA DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL COMO TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA." realizado por: Nadya Lizbeth Zapata Franco, con documentos de identidad: 0706584828, previo a la obtención del título de MÉDICO ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.



Edgar Adriano Crespo Vintimilla

C.I. 0301527644

Correo electrónico: eacrespov@ucacue.edu.ec

DIRECTOR DE TESIS

Eficacia del trasplante de microbiota fecal como tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión Sistemática

Nadya Lizbeth Zapata Franco, Edgar Adriano Crespo Vintimilla

Universidad Católica de Cuenca, nadya.zapata@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN:

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), representa a 2 patologías de probable etiología autoinmune y evolución crónica, que no siempre responden a los tratamientos convencionales, estas son; la enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU). **Objetivo:** Evaluar la eficacia del trasplante de microbiota fecal (TMF) como tratamiento para la enfermedad inflamatoria intestinal mediante una revisión sistemática de la literatura científica existente. **Método:** Análisis descriptivo de casos y aplicación de métodos cuantitativos para identificar la eficacia de este nuevo abordaje terapéutico en la EII, enfocando el desarrollo estructural del trabajo en la Guía Prisma 2020. **Resultados:** De los 16 estudios de casos, 2 estudiaron la eficacia del TMF en la EC con la escala HBI Score, los datos de eficacia superan a la mitad de los pacientes evaluados, con un promedio de 58.58%; aquellos 9 que se evaluaron la CU con la escala Mayo, obtuvieron un promedio de 56.41%, en el caso de los 5 estudios que se evaluaron con otras escalas, solo 3 de ellos presentaron datos con eficacia menor al 50%, resaltando que, los efectos adversos son mínimos o es realmente utilizable para la práctica clínica. **Conclusiones:** Luego del análisis adecuado de la información se logró observar en diversos estudios que la eficacia del TMF es relativamente alta y de buen pronóstico, por lo cual, se propone a la misma como una buena alternativa de intervención para el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal, pero se recomienda hacer estudios con muestras más significativas, con un control adecuado y un seguimiento a largo plazo.

Palabras clave: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, eficacia, microbiota, trasplante

Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation as a Treatment in Inflammatory Bowel Disease. A Systematic Review

ABSTRACT:

Inflammatory bowel disease (IBD) represents two pathologies of probable autoimmune etiology and chronic evolution, which do not always respond to conventional treatments; these are Crohn's disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC). **Objective:** To evaluate the efficacy of fecal microbiota transplantation (FMT) as a treatment for inflammatory bowel disease using a systematic review of the existing scientific literature. **Method:** A descriptive analysis of cases was conducted, and quantitative methods were applied to identify the efficacy of this new therapeutic approach in IBD, focusing on the structural development of the work on the Prisma 2020 Guide. **Results:** Of the 16 case studies, two studied the efficacy of FMT in CD with the HBI Score scale; the efficacy data exceeded half of the patients, with an average of 58.58%; those nine who were evaluated UC with the Mayo scale, obtained an average of 56.41%, in the case of the five studies that were evaluated with other scales, only 3 of them presented efficacy data below 50%, highlighting that, the adverse effects are minimal or it is usable for clinical practice. **Conclusions:** After the adequate analysis of the information, it was possible to observe in several studies that the efficacy of FMT is relatively high and has a good prognosis; therefore, it is proposed as an excellent alternative intervention for managing inflammatory bowel disease; however, it is recommended that studies with more significant samples, proper control, and long-term follow-up be performed.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, efficacy, microbiota, transplantation

Contenido

RESUMEN:	1
ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN	2
METODOLOGÍA.....	4
DESARROLLO	7
DISCUSIÓN.....	10
CONCLUSIÓN	12
BIBLIOGRAFÍAS	13
ANEXOS	17

RESUMEN:

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), representa a 2 patologías de probable etiología autoinmune y evolución crónica, que no siempre responden a los tratamientos convencionales, estas son; la enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU). **Objetivo:** Evaluar la eficacia del trasplante de microbiota fecal (TMF) como tratamiento para la enfermedad inflamatoria intestinal mediante una revisión sistemática de la literatura científica existente. **Método:** Análisis descriptivo de casos y aplicación de métodos cuantitativos para identificar la eficacia de este nuevo abordaje terapéutico en la EII, enfocando el desarrollo estructural del trabajo en la Guía Prisma 2020. **Resultados:** De los 16 estudios de casos, 2 estudiaron la eficacia del TMF en la EC con la escala HBI Score, los datos de eficacia superan a la mitad de los pacientes evaluados, con un promedio de 58.58%; aquellos 9 que se evaluaron la CU con la escala Mayo, obtuvieron un promedio de 56.41%, en el caso de los 5 estudios que se evaluaron con otras escalas, solo 3 de ellos presentaron datos con eficacia menor al 50%, resaltando que, los efectos adversos son mínimos o es realmente utilizable para la práctica clínica. **Conclusiones:** Luego del análisis adecuado de la información se logró observar en diversos estudios que la eficacia del TMF es relativamente alta y de buen pronóstico, por lo cual, se propone a la misma como una buena alternativa de intervención para el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal, pero se recomienda hacer estudios con muestras más significativas, con un control adecuado y un seguimiento a largo plazo.

Palabras-clave: *Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn, Eficacia, Microbiota, Trasplante.*

ABSTRACT:

Inflammatory bowel disease (IBD) represents two pathologies of probable autoimmune etiology and chronic evolution, which do not always respond to conventional treatments; these are Crohn's disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC). **Objective:** To evaluate the efficacy of fecal microbiota transplantation (FMT) as a treatment for inflammatory bowel disease using a systematic review of the existing scientific literature. **Method:** A descriptive analysis of cases was conducted, and quantitative methods were applied to identify the efficacy of this new therapeutic approach in IBD, focusing on the structural development of the work on the Prisma 2020 Guide. **Results:** Of the 16 case studies, two studied the efficacy of FMT in CD with the HBI Score scale; the efficacy data exceeded half of the patients, with an average of 58.58%; those nine who were evaluated UC with the Mayo scale, obtained an average of 56.41%, in the case of the five studies that were evaluated with other scales, only 3 of them presented efficacy data below 50%, highlighting that, the adverse effects are minimal or it is usable for clinical practice. **Conclusions:** After the adequate analysis of the information, it was possible to observe in several studies that the efficacy of FMT is relatively high and has a good prognosis; therefore, it is proposed as an excellent alternative intervention for managing inflammatory bowel disease; however, it is recommended that studies with more significant samples, proper control, and long-term follow-up be performed.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, efficacy, microbiota, transplantation

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un proceso inmunológico crónico, que, mediante su actividad inflamatoria, favorece el funcionamiento defectuoso de la barrera del revestimiento intestinal, puede permitir que los linfocitos se expongan de manera inapropiada a estímulos antigénicos y así logra comprometer varios segmentos del tracto digestivo. Dentro de su clasificación, destacan, la “Enfermedad de Crohn” (EC) y la “Colitis ulcerosa” (CU), ambas reconocidas a nivel mundial en razón de que la respuesta al tratamiento es débil, la reincidencia de la enfermedad está en aumento, y, por consiguiente, su prevalencia no disminuye, afectando así el estándar de vida de aquellos que padecen esta enfermedad, de manera que, se estudia el Trasplante de Microbiota Fecal (TMF) como un nuevo método de tratamiento que presenta la comunidad científica.(1)

En cuanto a registros epidemiológicos, se encontraron altas tasas de incidencia y prevalencia de EII en “Europa, Reino Unido y Norteamérica” y seguido a ellas, “Asia, África y Latinoamérica” en donde existía menor prevalencia, pero en los últimos años, su aumento ha sido notable, tanto para la EC como la CU, se ha identificado una prevalencia del “0,99 - 44,3/100.000 y 0,24 - 16,7/100.000”(1) respectivamente. De acuerdo con el estudio “ECCO-Epicom”, se estima que aproximadamente el 0,3% de la población europea padece EII, con un incremento anual de 176,000 nuevos casos, esto sugiere que entre 2,5 y 3 millones de personas en Europa están afectadas por

esta condición, lo que representa un costo considerable para el sistema de salud cada año.(2) Así mismo, dentro de los informes de Ecuador, también se ha encontrado datos recolectados en Quito, Guayaquil y Cuenca, en donde la prevalencia determinada fue de “5,2/100.000 habitantes para EII, 3,7/100.000 habitantes para CU y 1,5/100.000 habitantes para EC” respectivamente. (3)

En los últimos años en Latinoamérica, países como Chile, mediante un programa de atención a pacientes se logró detectar una elevada incidencia de pacientes con EII; en Puerto Rico, la incidencia de esta afección pasó de 2.6/100000 a 7.5/100000, en Brasil se identificó un aumento de casos con “12.8/100000” en los últimos 25 años, en Colombia, la prevalencia fue de 5.85/100000 para EC y 51.77/100000 para CU y en Ecuador, el estudio más reciente demuestra que existe una prevalencia de “5,2/100.000 habitantes, correspondiendo 3,7 a CU y 1,5 a EC”(3-5).

Basado también en el coste medio de los pacientes diagnosticados en 2010 (n=1,367) en 28 hospitales europeos, durante su primer año después del diagnóstico, se estimó un gasto total de 5942 euros para la enfermedad de Crohn, 2753 euros para la colitis ulcerosa. De todo esto se desprende que, a pesar de los múltiples tratamientos cerca del 50% de los pacientes experimentan recaídas o continúan teniendo la enfermedad activa, lo que puede resultar en manifestaciones fuera del propio sistema digestivo, otro dato revela que, hasta dos tercios de los pacientes con enfermedad de Crohn aún enfrentan complicaciones que

pueden requerir hospitalización o cirugía, aunque hay indicios de que las tasas de cirugía podrían estar disminuyendo según estudios recientes. (2)

De acuerdo al tratamiento actual, para pacientes con Enfermedad de Crohn leve, según el artículo de Ibáñez et, al., recomienda budesonida por 3 meses (9 mg/día el primer mes, 6 mg/día el segundo mes y 3 mg/día el tercer mes, luego suspender). Si responden y los niveles de calprotectina fecal son adecuados (<200 µg/g), seguir con controles cada 4 meses. Si no responden, considerar corticoides e inmunomoduladores para mantenimiento.(6)

Además, al determinarse una falta de adherencia al tratamiento antes expuesto, el artículo sugiere descartar otro tipo de patologías subsecuentes a la EC y medir los niveles de “metabolitos de azatioprina, niveles de infliximab y adalimumab” y anticuerpos contra fármacos biológicos para determinar los ajustes necesarios, colocando una vez más al paciente en una posición inicial realizando, nuevos exámenes complementarios, ajuste de dosis medicamentosa y por supuesto, gasto económico importante.(6)

Por otro lado, para la CU, el artículo de Figueroa et, al., expone el tratamiento con, “5-ASA” oral o combinado con tratamiento tópico, especialmente si presentan síntomas rectales. Si hay respuesta en 1-2 semanas, se debe continuar con el mismo tratamiento y hacer seguimiento clínico y con Calprotectina Fecal (CF) cada 4 meses. De no haber, se deben emplear corticoides orales como la Prednisona 1 mg/kg o Budesonida MMX y evaluar la respuesta en 7 días. (7)

La “Budesonida MMX” es adecuada para casos no

graves y tiene menos efectos secundarios que la prednisona. Si hay respuesta y es el primer brote, se retiran gradualmente los corticoides y se mantiene con 5-ASA oral o terapia combinada. Si no es el primer brote, se consideran dos escenarios: si el brote anterior fue hace menos de 12 meses, se usa terapia de mantenimiento con tiopurinas; si fue hace más de 12 meses, se puede mantener con 5-ASA.(7)

Las características clínicas en ambas enfermedades difieren levemente, sin embargo, el manejo terapéutico radica en lograr la remisión del proceso inflamatorio, por lo que, López Roldán, et al. menciona como manejo inicial el uso de “inmunomoduladores que ha permitido limitar la duración del uso de corticoides, pero cargados de efectos adversos” y la administración de “amino salicilatos orales para la Colitis Ulcerosa”(8).

Existen índices de remisión de la enfermedad que oscilan entre el 30 y el 40% si es en el caso de Colitis Ulcerosa, sin embargo, estos resultados pueden variar según el protocolo utilizado y las características del donante. Por otro lado, la eficacia del TMF en la Enfermedad de Crohn parece ser menor y menos consistente, con algunos estudios reportando beneficios limitados. No está de más mencionar que, existen ciertas variables que influyen para que el resultado del trasplante difiera del resultado esperado, como, por ejemplo; el tipo de microbiota utilizada, trasplante fresco o congelado, la calidad del donante, el tipo de receptor y finalmente el método de administración.(9)

Cabe indicar que la microbiota intestinal, también denominada flora intestinal, está conformada por

una variedad de microorganismos; “Firmicutes (60.65%) y Bacteroidetes (20-25%), seguidos en menor proporción de Proteobacterias (5-10%), Actinobacterias (3%) y Verrumicrobia (-1%)”, que residen en el tracto gastrointestinal humano. Esta comunidad microbiana cumple múltiples funciones vitales para la salud y el bienestar del organismo, cuando esta microbiota se encuentra alterada, pasa a denominarse disbiosis intestinal, la misma que es base fundamental para el desarrollo de ambas enfermedades inflamatoria intestinal.(10)

Considerando que las cifras de recidiva van en aumento a nivel global, se intensifica la carga sobre los sistemas de salud. Y, en vista de que no se ha logrado identificar un tratamiento definitivo, este incremento resulta en costos económicos considerables debido a la necesidad de atención médica continua, incluyendo medicamentos, hospitalizaciones y procedimientos quirúrgicos. La exigencia de tratamientos a largo plazo impone una carga sostenida tanto para los sistemas de salud como para los pacientes, en términos de adherencia terapéutica y gestión de efectos secundarios. (5,12) El procedimiento de TMF se realiza mediante 2 vías de administración; a través del tracto gastrointestinal superior como la vía oral a con el uso de cápsulas, gastroscopía o sonda nasoyeyunal y mediante el tracto gastrointestinal inferior a través de colonoscopia o enema de retención siendo este último el preferido debido a que no se considera un proceso invasivo, también se resalta que, de acuerdo a las dosis de administración, no ha existido un consenso definitivo ya que algunos pacientes requieren entre 2 y más dosis para lograr el resultado final. (13,14)

Se han reportado estudios en donde el TMF cumple su papel en infecciones por Clostridium Difficile,

confirmaron que existe una mejoría clínica y endoscópica a corto y largo plazo demostrando que el TMF tiene alta efectividad en cuanto a la remisión clínica en casos previamente agresivo/resistentes al tratamiento sistémico. Sin embargo, hay una escasez importante de ensayos que evalúen la eficacia de este tratamiento en pacientes con EII. En la actualidad, los hallazgos no son concluyentes, probablemente debido al diseño de los diferentes estudios. (15,16)

Gracias a que la microbiota intestinal desempeña un papel importante en la patogénesis de la enfermedad y su asociación entre especies bacterianas intestinales (en particular, disbiosis o alteración en la composición general de las bacterias intestinales) y representa una posible terapéutica definitiva tanto en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) como en colitis ulcerosa (CU). (1,11) En razón a estos datos, se realiza la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la eficacia del TMF en el tratamiento de la EII?

METODOLOGÍA

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia del trasplante de microbiota fecal (TMF) como tratamiento para la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) mediante una revisión sistemática de la literatura científica existente.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar si el TMF favorece en la reducción de los Síntomas de la EII.
2. Detallar la microbiota utilizada en el procedimiento del TMF en Pacientes con EII.

3. Exponer los resultados obtenidos después del TMF en pacientes con EII.

AREA DE ESTUDIO: Gastroenterología.

TIPO DE ESTUDIO: Analítico descriptivo y cuantitativo.

ENFOQUE: Mixto.

MÉTODO, TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN Y RECOLECCIÓN DE DATOS

Estudio sistemático descriptivo cualitativo y recuento cuantitativo de los resultados porcentuales que se presentan en los estudios de caso, meta análisis y de casos y controles obtenidos a través de bibliotecas virtuales acreditadas científicamente y utilización del gestor bibliográfico “ZOTERO”, y la plataforma Microsoft Excel, aplicando al guía Prisma 2020.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Se ingresó a las bases de datos virtuales como; “*Science Direct*”, “*Jama Network*”, “*PubMed*” “*MBJ Journals*” “*HINDAWI*” “*Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*”, “*Scielo*” en donde se obtuvo un total de 322 artículos, se realizó en idioma inglés y español, y se utilizaron palabras claves como: “efficacy and safety”, “fecal microbiota transplant”, “Inflammatory Bowel Disease”, “Eficacia” “Trasplante,” “Enfermedad inflamatoria Intestinal”, “Colitis Ulcerosa”.

Se seleccionó la escala de “OXFORD” para la evaluación de la calidad de evidencia que se presentan en los artículos elegidos para el progreso de la investigación. La escala de OCEM de Oxford evalúa y califica la evidencia según el diseño óptimo para cada contexto clínico, atribuyéndole deliberación al integrar revisiones sistemáticas en diferentes

ámbitos científicos. Por ejemplo, en situaciones concernientes al pronóstico de un evento clínico, se gradúa a la evidencia proveniente de revisiones sistemáticas basadas en estudios de cohortes con elevada homogeneidad, o en su defecto, de estudios de cohortes individuales con un seguimiento que englobe al menos el 80% de la cohorte. Por otro lado, en escenarios relacionados con terapias o tratamientos, la evidencia se valora principalmente a partir de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados, o en su defecto, de ensayos clínicos individuales que presenten intervalos de confianza estrechos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Se incluyó, artículos científicos, tesis, estudios de casos, meta análisis relacionados con el trasplante de microbiota fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal, calificados con escalas de valoración de evolución de la enfermedad como “MAYO SCORE” y “HBI SCORE”, artículos de acceso abierto, dentro de las bases de datos se aplicaron filtros para especificar los resultados que se necesitaban, estos filtros fueron: Disponibilidad del texto (Free full text, Full text), Tipo de Documento (Artículo o Aartículo de Revisión, Tipo de Artículo (Clinical Study, Dataset, Meta análisis, Randomized Controlled Trial, Revisiones Sistemáticas), Fecha de Publicación (últimos 5 años), Idioma del Artículo (Inglés y Español).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Se excluyó revisiones sistemáticas, artículos científicos, estudios de casos que no corresponden con el tema a desarrollarse, o que estén relacionados a otras patologías intra o extra

intestinales, que su tiempo de publicación sea mayor a los 5 años y que no se encuentren en idioma inglés o español.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La identificación general de estudios consta de 332 artículos provenientes de “*Jama Network*” (n=80) “*PubMed*” (n=155) “*MBJ Journals*” (n=37) “*HINDAWI*” (n=60), luego de la aplicación de los criterios de exclusión, se eliminaron 316 artículos; *Duplicados* (n=31),

Idioma (n= 20), *Años* (n= 33), *Relacionado a otras Patologías* (n= 37) *Tipo de Publicación*, (= 18), *Registros eliminados por otras razones* (n=177) seleccionando finalmente 16 siendo; “*Jama Network* (n=1)” “*MBJ Journals* (n=2)” “*PubMed*” (n=12) y “*HINDAWI*” (n=1)

ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se organizó de manera sistemática toda la información obtenida mediante el uso del gestor bibliográfico Zotero, el cual permitirán estructurar la información de acuerdo al orden de aparición del texto, se aplicaron las normas Vancouver, se realizó un diagrama de flujo y se empleó una matriz de búsqueda bibliográfica para facilitar la selección y descarte de los artículos, libros, tesis y documentos electrónicos, relacionados al tema investigado.

En la matriz ejecutada en *Microsoft Excel*, se *filtraron datos como*; “*autor, título, revista o libro, volumen, número, año de publicación, página, base de datos, lenguaje, ISSN y URL – enlace, tipo de estudio, valoración de la evidencia, recomendación, nivel de evidencia*”.

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.

Posterior a la aplicación de estrategias de investigación, mediante, el rastreo, clasificación y análisis de la información, de manera cualitativa, se extraerá la data necesaria donde se presentará de manera resumida los estudios con mayor evidencia científica, se identificará la evolución de la enfermedad antes y después del trasplante de microbiota fecal, mediante las escalas “*MAYO score*” (Tabla 5) y “*HBI score*” (Tabla 6) de manera cuantitativa, mediante la aplicación de medidas de tendencia central - media aritmética, se obtendrá un promedio de los primero resultados para demostrar porcentualmente del total de estudios, la existencia de la eficacia del TMF en la EII relación a la escala utilizada. Estos análisis permitieron finalmente abordar la pregunta de investigación sobre la efectividad de dicha intervención.

Entre las medidas más apropiadas para expresar la magnitud del efecto de una intervención se incluyen: la “reducción del riesgo relativo” (RRR), que ilustra la proporción en la que disminuye el riesgo; la “reducción absoluta del riesgo” (RAR), que señala la disminución absoluta del riesgo; el “número necesario para tratar” (NNT), que indica cuántos pacientes necesitan recibir el tratamiento para evitar un evento no deseado; y el “número necesario para producir daños” (NND) o “efectos adversos” (NNH), que explica cuántos pacientes necesitan recibir el tratamiento para que ocurra un efecto adverso o daño.(17)

El NNT es una métrica empleada para medir el

beneficio de aplicación terapéutica en comparación con un grupo de pacientes de control. Se refiere al número aproximado de pacientes que deben recibir un tratamiento específico para que un paciente adicional experimente un beneficio o para prevenir un resultado no deseado. El cálculo del NNT se deriva del recíproco de la RAR. En caso de que un tratamiento genere efectos adversos en lugar de beneficios, se utiliza el NND o NNH. (17)

El NND se calcula de manera similar al NNT, pero considerando el aumento absoluto del riesgo a cambio de la reducción. Ambos índices son importantes para comprender y comunicar la eficacia y los posibles riesgos de las intervenciones médicas. El enfoque de casos y controles resulta más adecuado cuando se investigan desenlaces poco frecuentes o que toman tiempo en manifestarse, especialmente cuando es necesario contar con información adicional y el objetivo principal es un único resultado. Este argumento destaca la importancia de evaluar con precisión el estado de salud inicial para hacer un seguimiento más efectivo de los pacientes según su riesgo. (17,18)

Finalmente, se adjuntan como anexos las tablas de calificación de gravedad de la enfermedad inflamatoria intestinal, en las cuales se tienen en cuenta aspectos clínicos y de laboratorio. Estas herramientas permiten comparar pacientes que han recibido tratamiento, tanto dentro de un mismo estudio como con otros medicamentos o mediante análisis de la eficacia de una terapia específica.

RECURSOS HUMANOS

El equipo de trabajo está conformado por:

Autor: Nadya Lizbeth Zapata Franco

Tutor: Dr. Edgar Adriano Crespo Vintimilla

MATERIALES Y PRESUPUESTO

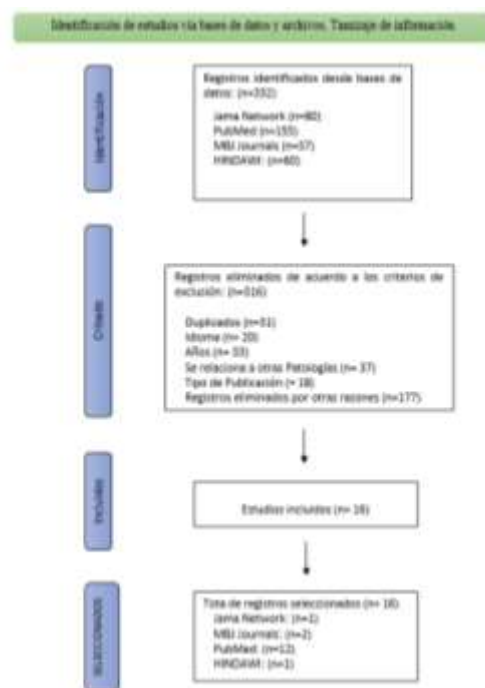
Las herramientas y materiales para la investigación se mencionan en la Tabla 1 en la sección de Anexos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

El estudio se desarrolló en un lapso de un año en el cual, se distribuyeron las actividades por meses, en la Tabla 2, sección Anexos, se describen los mismos, dando inicio a las actividades desde el mes de octubre del 2023 finalizando en septiembre del 2024.

DIAGRAMA DE FLUJO

Gráfico 1. Diagrama de flujo para el tamizaje de la información.



Elaborado por: Autora

DESARROLLO

Se evaluaron 16 estudios, 9 de ellos demostraron la eficacia TMF con el Score Mayo y, 2 con la escala HBI, los 5 restantes se presentaron en una tabla

adicional, al no pertenecer dentro del grupo de las 3 escalas previas, sus resultados fueron en su mayoría desfavorables, dejando así la hipótesis de que el uso de otras escalas podría ser el principal factor para no lograr determinar la eficacia del TMF, aun así, se los describe en esta revisión debido a la importancia que demuestran sus datos a pesar de que presentan una efectividad cercana o menor al 50%. (19–23)

Costello et al. (2019), estudió a un grupo de 73 pacientes, 38 recibieron trasplante mediante un donante y 35 fueron autólogo, el resultado primario a las 8 semanas post trasplante realizado gracias a un donante, fue del 32% es decir, 12 pacientes, concluyendo que, la remisión de la CU se denota con una puntuación en escala de Mayo de 2 (rango, 0-12) con una puntuación endoscópica de Mayo de 1 (rango, 0-3) en la semana 8, sin embargo, el estudio describe limitaciones como; los datos de 12 meses están limitados por el diseño cruzado, y, por lo tanto, son solo de observación, hubo una pérdida significativa de seguimiento posterior a los 12 meses en comparación con las 8 semanas, es posible que algunos participantes hayan tomado antibióticos antes del ensayo y esto puede sesgar la evaluación inicial del microbioma, el manejo de heces para su transferencia no se realizó en las condiciones adecuadas. (24)

Aunque, en el estudio publicado por Fang et al. (2021) los 20 pacientes (10 para monoterapia con TMF y 10 para grupo control) fueron seguidos en las semanas 2, 4, 8, 12 y 24, el 90% (9/10) de los pacientes con CU lograron una mejoría de los síntomas clínicos dentro de las 2 semanas posteriores al FMT, y el 100% de pacientes del grupo de control lograron una respuesta clínica, debido a la patogenia compleja de la CU y a los múltiples factores que influyen, El resultado

primario fue la remisión de la colitis ulcerosa, con una puntuación clínica en la escala de Mayo de 2 y endoscópica de 1 o menos en la semana 8, aún no se han definido la intensidad y la duración óptimas del FMT ya que en este estudio la valoración a largo plazo solo incluía hasta los 24 meses. (25)

El artículo de Huang et al. (2022), logró la remisión total en 39 (28%) de los 140 pacientes del grupo con TMF y en 13 (9%) de los 137 pacientes del grupo placebo, adicionalmente realizaron estudios en pacientes pretratados con antibióticos, los resultados mostraron que se logró la remisión clínica en 10 (29%) de los 34 pacientes del grupo FMT y en 3 (10%) de los 29 pacientes del grupo AB, sin embargo, según los autores, el número de estudios es pequeño para que la evaluación estadística del sesgo de publicación fuera razonable, además, no se encontró diferencia significativa entre los 2 grupos en la remisión clínica. (26)

Sood et al. (2019), estudió a 61 pacientes; 31 recibieron TMF y 30 fueron manejados con placebo, El resultado primario se logró en 27/31 (87,1%) pacientes asignados de la TMT frente a 20/30 (66,7%) pacientes a los que se asignaron placebo, logrando una puntuación en la escala de mayo de 2 a la semana 48, quienes inicialmente tenían una puntuación de puntuación Mayo de 4-10 y estaban siendo tratados con terapia estándar de atención [5-ASAs, corticosteroides y tipurinas] como terapia adicional. (27)

Los estudios realizados por Majahan et al. (2018), Seth et al. (2022), Zou et al. (2020), Tkach et al. (2022), Yanqiang Shi et al. (2018), y Tian et al. (2019) han demostrado resultados prometedores en el TMF, aplicando la escala Mayo evaluaron la eficacia del tratamiento, encontrando que, la mayoría de los pacientes estudiados obtuvieron

puntuaciones por debajo de 2 puntos en dicha escala. Además, se observó que más del 50% de los pacientes tratados experimentaron mejoras significativas en sus síntomas. La evaluación se llevó a cabo durante un período de hasta 24 semanas, y durante este tiempo, los efectos adversos del tratamiento fueron mínimos y generalmente se resolvieron por sí mismos sin intervención adicional. Este conjunto de hallazgos sugiere que el tratamiento utilizado en estos estudios tiene el potencial de ser una opción terapéutica eficaz y bien tolerada para el TMF.(9,28–32)

En cuanto a los estudios que utilizaron la puntuación HBI, Wang et al. (2018) y Xiang et al. (2020) informaron una disminución significativa en la puntuación total de esta escala, lo que resultó en la resolución de síntomas como; dolor abdominal, hemoquecia, hipertermia o fiebre y diarrea. Sin embargo, a pesar del uso generalizado de productos biológicos e inmunosupresores, la curación de la mucosa sigue siendo un objetivo difícil de alcanzar, según los resultados de estos estudios. (33,34)

En referencia a los estudios que emplearon otro tipo de escalas, como, por ejemplo; el estudio de Fang et al. (2018) que utilizó el sistema Review Manager, demuestra una gran eficacia del TMF tanto en edad pediátrica como en edad adulta. Estos estudios destacan que factores como la frescura o congelación de las heces del donante, la vía de administración y la antibioticoterapia previa no parecen influir en la eficacia del TMF en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), como se evidencia también en los análisis de Tan et al. (2022) y Zeng et al. (2022). (19,20,35). El análisis realizado por Caldeira et al. (2020) tampoco muestra discrepancias notables. No obstante, dada

la escasez de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) abordados en los diversos estudios, se requieren investigaciones adicionales para examinar minuciosamente la seguridad y la efectividad a largo plazo del TMF.(23)

Wei et al. (2022) encontraron que el trasplante fecal microbiota ofrece ventajas significativas en cuanto a la desaparición de síntomas clínicos y endoscópicos en pacientes con colitis ulcerosa activa de leve a moderada. Sin embargo, observaron que menos del 50% del total de los participantes del estudio se beneficiaron de esta terapia. Concluyeron que se requieren más datos y registros observacionales a largo plazo para establecer un consenso sobre la selección de donantes, la dosis total, el método de administración de TMF y el pre tratamiento con antibióticos. (36).

Cabe mencionar que, Zeng et al. (2022) se enfrentaron al mismo dilema debido a la escasa cantidad de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) incluidos en sus estudios. Sugiriendo que se necesitan estudios de avanzada calidad en el futuro para evaluar tanto la seguridad como la eficacia de este tratamiento a largo plazo del TMF.(35)

Los estudios realizados por Pai et al. (2021) y Zeng et al. (2022) han revelado una eficacia limitada del tratamiento, acompañada de una alta variabilidad entre los resultados. Aunque se han explorado múltiples vías de administración del trasplante fecal microbiota (FMT), no se han encontrado pruebas sólidas que respalden la superioridad de una vía sobre otras opciones disponibles. Además, en cuanto a la frecuencia del tratamiento, se ha observado que múltiples trasplantes podrían mejorar el porcentaje de remisión en comparación con un solo trasplante, aunque aún no se ha establecido un número específico de sesiones que

sea concluyente para alcanzar este objetivo.(22,35)

DISCUSIÓN

De los estudios analizados en un principio, se debe resaltar que, al ser obtenidos en una pequeña escala, plantean numerosos problemas, por ejemplo, existe desconfianza acerca de la significancia estadística, ya que los estudios pequeños a menudo obtienen resultados estadísticamente significativos, pero clínicamente insignificantes. Además, también hay muy pocos detalles sobre cómo se realizaron los estudios, los métodos de trabajo y los parámetros de selección. Por otro lado, la clasificación de pacientes es muy importante y debe realizarse de acuerdo con criterios bien establecidos.(14,37)

De los 16 estudios, 9 (Costello, et al, Fang, et al 2021, Huang, et al, Sood, et al, Mahajan, et al, Seth et al, Zou et al, Tkach et al, Tian et al,) se enfocaron en el TMF y la CU, 2 (Wang, et al, Xiang, et al) estudiaron el TMF en la EC y 3 (Fang et al, Goyal et al, Caldeira, et al.) estudiaron el TMF en ambas enfermedades, dando diversos resultados de acuerdo al tiempo de control. (19,21,23)

Además, los estudios de (Tan et al 2022, Pai et al. 2021) en donde se observan datos importantes para el TMF en la CU demuestran estadísticas significativas abarcando casi al 50% de eficacia en sus estudios.(20,22) Es importante recalcar que, solo se tomó la primera remisión clínica de la enfermedad, es decir, se presentaron los porcentajes de eficacia de acuerdo a su remisión o respuesta clínica primaria, ya sea su evaluación dentro de la segunda semana, tercera o las semanas posteriores, siempre y cuando haya sido su primera valoración, como se puede observar, los datos de eficacia en la mayoría de estudios representados en la tabla superan a la mitad de los pacientes evaluados.

Según la PAHO (Pan American Health

Organization) y Selby, Joe V. quienes describen varios métodos observacionales para evaluar la eficacia de tratamientos, indican que, eficacia es la capacidad de un fármaco de actuar favorablemente de acuerdo a las circunstancias experimentales ideales, tal y como lo hacen ambos estudios sin embargo, se han obviado criterios como la edad, sexo, cantidad de trasplante fecal administrado, tipo de muestra en fresco o congelada, etc.(18)

Así mismo, 9 artículos que estudiaron la eficacia del TMF en la CU, evaluaron los resultados primarios con la escala MAYO y obtuvieron una media de eficacia del 56.41%, debido a que se presentan al menos 3 estudios en donde la eficacia es menor al 50%; estos son: Costello et al, con 32%, Huang et al, con 29%, Seth et al, con 48 % de remisión clínica. (26,29,30)

Los siguientes 2 estudios que se evaluaron con la escala HBI; según Wang et al, la tasa de respuesta clínica y remisión clínica fue del 45%, es decir, 9 de 20 pacientes para la EC de quienes presentaron efectos adversos que fue significativamente inferior al 75,6% (90/119) para quienes no los presentaron y Xiang et al, con el 72.7% en estos estudios, los efectos adversos que se reportaron fueron mínimos, sin embargo, se sugiere que, para tomar en cuenta el uso de un nuevo tratamiento se debe demostrar que el tratamiento en estudio es equivalente o “no inferior” al medicamento de control, los beneficios son más altos que los riesgos, los efectos adversos son mínimos o es realmente utilizable para la práctica clínica, sabiendo que, los resultados en todos los estudios designan al TMF con buen pronóstico, pero se recomienda hacer estudios con muestras más significativas, con un control adecuado y un seguimiento a largo plazo, se concluye que aún no es un tratamiento que se desee poner en la práctica

diaria. (33,34)

Las vías de administración preferidas en 8 estudios son la colonoscopia, este procedimiento facilita el acceso a las diferentes secciones del colon, e incluso permite alcanzar el íleon terminal. Durante la colonoscopia, el material fecal destinado para el trasplante se va depositando de manera gradual en cada segmento del colon. La cantidad de este material que se introduce en cada porción se determina de manera arbitraria, ajustándose de acuerdo con las características de cada segmento colónico, lo que permite una distribución adecuada y controlada a lo largo del procedimiento, en contraparte, constituye riesgo de perforación. (9,24,25,27–31)

Otros 3 estudios prefirieron la administración mediante sonda nasoyeyunal, gastroscopia o cápsulas, las principales desventajas de este procedimiento son, por un lado, la posibilidad de que el receptor experimente algún grado de rechazo frente al material trasplantado, lo que podría comprometer la eficacia del tratamiento o provocar complicaciones adicionales. Por otro lado, existe el riesgo de aspiración, que ocurre cuando el material puede ingresar accidentalmente en las vías respiratorias durante el procedimiento, lo cual puede resultar en infecciones respiratorias u otras complicaciones pulmonares. Ambos factores representan desafíos importantes que deben ser cuidadosamente considerados y gestionados para asegurar la seguridad y el éxito del procedimiento. (23,33,34)

Otro tema importante a discutir es la identificación de la microbiota trasplantada, el grupo de bacterias Firmicutes, que incluye a *Lactobacillus*, es crucial para la resistencia a la colonización y la estabilidad del microbioma intestinal. Dentro de los Firmicutes, *Faecalibacterium prausnitzii*, de la

familia Ruminococcaceae, es un regulador clave en la homeostasis intestinal. Estas bacterias también desempeñan un papel importante en la actividad metabólica de la microbiota intestinal, que ayuda a mantener la integridad de la barrera mucosa intestinal. (9)

Así mismo, como lo menciona el artículo de Zou, et al, se correlacionó con un éxito terapéutico significativamente positivo al “*Streptococcus* sp., *Streptococcus infantis*, *Streptococcus parasanguinis* y *Streptococcus australis*”, y por el contrario, el “*Streptococcus gordonii* y *Lactobacillus salivarius*”, se observaron efectos negativos a pesar de ser una bacteria probiótica que reside en el tracto gastrointestinal y posee diversas propiedades terapéuticas, incluyendo la supresión de bacterias patógenas, mostraron correlaciones negativas.(30)

El estudio de Fang et al, no difiere de los resultados de otros autores, por lo que también reporta que, En los pacientes con CU activa, la abundancia relativa de Bacteroidetes disminuyó y la de Proteobacteria aumentó significativamente en comparación con los donantes, mientras que la abundancia relativa de *Escherichia* se redujo de manera notable. Firmicutes, por otro lado, no presentó cambios significativos. (19)

Costello et al, en su estudio clínico randomizado resuelve que, el aumento de la abundancia de especies de “*Anaerofilum pentosovorans* y *Bacteroides coprophilus*” y “*Verrucomicrobiota*” aunque en proporciones más bajas. se asociaron fuertemente con la mejora de la enfermedad después del TMF. (9,24,31). *Bacteroides* es la bacteria más común en los intestinos de personas con una dieta occidental alta en proteínas y grasas animales. En contraste, en personas con dietas ricas en plantas, como en las culturas orientales, la

bacteria Prevotella es más dominante. (25)

Finalmente, la cantidad de pacientes que responden positivamente al TMF en la EII sigue siendo esperanzadora, si bien los estudios no son lo suficientemente extensos como para llevar al establecimiento de un protocolo internacional, se pueden identificar éxitos terapéuticos en algunos casos, lo que incentiva el estudio en esta área. La significación estadística de los estudios realizados hasta este momento no es impresionante y las tasas de éxito no son expuestas en gran cantidad, esto poniendo en hipótesis q que tal vez se deba al hecho de que no se conocen todos los detalles sobre los límites del procedimiento en los estudios seleccionados. (38,39)

A pesar de conocer el valor potencial del cambio en el microbioma como predictor de la evolución de la enfermedad, la pertinencia del trasplante de microbiota fecal en pacientes con EII todavía genera controversia. Los pocos estudios actuales presentan bajo nivel de evidencia o se basan en modelos animales. En un estudio piloto doble ciego, aleatorio y controlado por placebo que incluyó 24 pacientes con EII (10 pacientes con CU y 14 pacientes con CD), un trasplante único de microbiota fecal restauró algunas características de los pacientes con EII a un estado que se asemeja al aspecto de los donantes sanos. Sin embargo, los autores advierten defectos metodológicos y limitada tasa de respuesta clínica a 4 semanas. En síntesis, aunque se perfila como una alternativa terapéutica prometedora, existen todavía dudas sobre su superioridad respecto a los tratamientos actuales. (40,41)

CONCLUSIÓN

La calidad de los artículos seleccionados se identifica como A1a, A2a y A1b según la escala de OXFORD la misma que se describe en los anexos

del protocolo de la revisión sistemática, Así mismo de los estudios seleccionados que, las variables que se identifican durante el desarrollo del procedimiento del TMF son: el tipo de microbiota utilizada, la calidad del donante, el tipo de receptor y finalmente el método de administración.

Al utilizar una medida de tendencia central, se identifica el promedio de los estudios con los resultados obtenidos se evalúa el procedimiento de acuerdo a las tablas expuestas y su desarrollo antes y después del trasplante de microbiota fecal, resumiendo los hallazgos numéricos y proporcionando una respuesta explícita para nuestra pregunta de investigación.

La vía de administración de elección en más del 50% de estudios fue la colonoscopia y los tipos de microorganismos con mayor aceptación fisiológica en el organismo humano luego de ser trasplantados son los Bacteroidetes, Firmicutes y Proteobacteria. Sin embargo, no todos los estudios cuentan con el porcentaje, el grupo específico de microorganismos identificados o el método adecuado para la realización del procedimiento que mejoren la patología inicial. La eficacia del trasplante fecal de microbiota (FMT) puede depender de cómo la microbiota del donante se adapte y corrija el desequilibrio microbiano en la persona enferma, lo cual debe investigarse más a fondo en estudios futuros.

Durante el desarrollo de este trabajo, se identificó que los estudios revelan una eficacia relativamente alta en la remisión clínica, es decir, su sintomatología disminuyó significativamente, en especial en la Colitis Ulcerosa, y aunque en menor medida para la enfermedad de Crohn el resultado a corto y mediano plazo es similar, sin embargo, dados los riesgos que incluye el TMF y la falta de

protocolos sólidos, los estudios son bastante difíciles de realizar y, aunque es un método prometedor, llevará una cantidad de tiempo significativa antes de que este protocolo de tratamiento se realice de forma rutinaria en hospitales de todo el mundo.

No existe un valor absoluto para el Número Necesario de Tratar (NNT) que determine si un tratamiento en particular es útil o no. Un NNT de 1 indica que el resultado estudiado ocurre en aquellos pacientes que se administran el tratamiento, en general, los tratamientos, por más efectivos que sean, generalmente se encuentran en un rango de NNT de 2 a 4, excepto en el caso de los antibióticos, es por eso que, en el caso del TMF son casi nulos los tratamientos que tienen una eficacia cerca del cien por ciento y la existencia de mínimos controles posteriores a su aplicación, colaboran a que el NNT sea aún elevado.

Es importante tener en cuenta que, el NNT solo proporciona una pequeña parte de información indispensable para la toma de decisiones clínicas, por lo que es necesario considerar otros factores, como; precios, efectos secundarios o adversos, identificar a los pacientes y sus prioridades sociales y disponibilidad de servicios de salud. En este trabajo, no se logró rescatar estudios que identificaran una respuesta adecuada del paciente a muy largo plazo, por lo tanto, la falta de datos para confirmar con certeza la seguridad y eficacia del método durante un intervalo mayor a 2 años genera muchas preguntas, adicionalmente se identificaron limitaciones metodológicas, áreas en donde se requiere mayor investigación, generando el desarrollo de nuevas hipótesis.

BIBLIOGRAFÍAS:

1. Mayorga Garcés A, Rodríguez Vélez V, Dávila Bedoya S, Andrade Zamora D, Carrillo

Ubidia J, Ordoñez Arce M. Epidemiología y comportamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en la población ecuatoriana. *Acta Gastroenterológica Latinoam* [Internet]. 30 de marzo de 2020 [citado 20 de octubre de 2022];50(1). Disponible en: <http://actagastro.org/epidemiologia-y-comportamiento-de-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal-en-la-poblacion-ecuatoriana/>

2. Vol49S2.pdf [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://www.actagastro.org/numeros-antteriores/2019/Vol-49-S2/Vol49S2.pdf>

3. Figueroa C. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 1 de julio de 2019;30(4):257-61.

5. García-Duperly R, López-Panqueva R del P, Londoño-Schimmer EE, Rey-Rubiano M, Padrón-Mercado J, Medellín-Abueta A, et al. Características de la enfermedad inflamatoria intestinal con respecto a otros centros nacionales de Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol*. marzo de 2022;37(1):48-56.

6. Ibáñez P, Quera R, Lubascher J, Figueroa C, Pizarro G, Kronberg U, et al. Algoritmos de tratamiento de la enfermedad de Crohn desde una experiencia local. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 1 de noviembre de 2018;29(6):663-77.

7. Figueroa C, Lubascher J, Ibáñez P, Quera R, Kronberg U, Simian D, et al. Algoritmos de tratamiento de la colitis ulcerosa desde una experiencia local. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 1 de septiembre de 2018;29(5):570-9.

8. López-Roldán G, López CA, Taxonera C. Diagnosis and treatment of Inflammatory Bowel Disease in 2022. *An RANM*. 30 de abril de 2022;139(139(01)):31-6.
9. Tkach S, Dorofeyev A, Kuzenko I, Falalyeyeva T, Tsyryuk O, Kovalchuk O, et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation via colonoscopy as add-on therapy in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: A randomized clinical trial. *Front Med*. 2022;9:1049849.
10. Guillot CC. Microbiota intestinal y sus nuevos retos. 15 de diciembre de 2022 [citado 7 de julio de 2024]; Disponible en: <https://zenodo.org/record/7443084>
11. Morales SSF, Orrego AMG. Guía diagnóstica y terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Medica Sinerg*. 1 de septiembre de 2021;6(9):e713-e713.
12. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol México*. 1 de enero de 2017;82(1):46-84.
13. 1561-3119-ped-91-03-e829.pdf [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v91n3/1561-3119-ped-91-03-e829.pdf>
14. Fuenmayor MAG, Inga PNF, Bonilla EBS, Alomoto CGH, Minta JKM, Zúñiga MMJ, et al. Integrando el trasplante fecal en la práctica clínica. 23 de febrero de 2022 [citado 20 de octubre de 2022]; Disponible en: <https://zenodo.org/record/6234097>
15. Hui W, Li T, Liu W, Zhou C, Gao F. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: An updated randomized controlled trial meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210016.
16. D'Haens GR, Jobin C. Fecal Microbial Transplantation for Diseases Beyond Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. *Gastroenterology*. septiembre de 2019;157(3):624-36.
17. Molina Arias M. Cálculo de la reducción del riesgo y el número necesario de pacientes a tratar. *Pediatría Aten Primaria*. diciembre de 2012;14(56):369-72.
18. Selby JV. Evaluación de la eficacia de tratamientos y programas mediante estudios de casos y controles. *Bol Oficina Sanit Panam OSP1213sept 1996* [Internet]. 1996 [citado 14 de agosto de 2024]; Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/15437>
19. Fang H, Fu L, Wang J. Protocol for Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 13 de septiembre de 2018;2018:8941340.
20. Tan XY, Xie YJ, Liu XL, Li XY, Jia B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Evid Based Complement Alternat Med*. 26 de junio de 2022;2022:e8266793.
21. Goyal A, Yeh A, Bush BR, Firek BA, Siebold LM, Rogers MB, et al. Safety, Clinical

- Response, and Microbiome Findings Following Fecal Microbiota Transplant in Children With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 18 de enero de 2018;24(2):410-21.
22. Pai N, Popov J, Hill L, Hartung E, Grzywacz K, Moayyedi P, et al. Results of the First Pilot Randomized Controlled Trial of Fecal Microbiota Transplant In Pediatric Ulcerative Colitis: Lessons, Limitations, and Future Prospects. *Gastroenterology*. 1 de agosto de 2021;161(2):388-393.e3.
23. Caldeira L de F, Borba HH, Tonin FS, Wiens A, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 18 de septiembre de 2020;15(9):e0238910.
24. Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD, Blatchford P, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 15 de enero de 2019;321(2):156-64.
25. 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 Factories*. 19 de enero de 2021;20(1):18.
26. Huang T, Xu J, Wang M, Pu K, Li L, Zhang H, et al. An updated systematic review and meta-analysis of fecal microbiota transplantation for the treatment of ulcerative colitis. *Medicine (Baltimore)*. 29 de julio de 2022;101(30):e29790.
27. Sood A, Mahajan R, Singh A, Midha V, Mehta V, Narang V, et al. Role of Faecal Microbiota Transplantation for Maintenance of Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Pilot Study. *J Crohns Colitis*. 27 de septiembre de 2019;13(10):1311-7.
28. Mahajan R, Midha V, Mehta V, Singh A, Khattar H, Narang V, et al. IDDF2018-ABS-0220 Faecal microbiota transplantation for maintenance of clinical remission in patients with active ulcerative colitis: a randomised control trial. *Gut*. 1 de junio de 2018;67(Suppl 1):A300-A300.
29. Seth AK, Jain P. Fecal microbiota transplantation for induction of remission, maintenance and rescue in patients with corticosteroid-dependent ulcerative colitis: a long-term follow-up real-world cohort study. *Intest Res*. 30 de abril de 2022;20(2):251-9.
30. Zou M, Jie Z, Cui B, Wang H, Feng Q, Zou Y, et al. Fecal microbiota transplantation results in bacterial strain displacement in patients with inflammatory bowel diseases. *FEBS Open Bio*. enero de 2020;10(1):41-55.
31. Tian Y, Zhou Y, Huang S, Li J, Zhao K, Li X, et al. Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis: a prospective clinical study. *BMC Gastroenterol*. 4 de julio de 2019;19(1):116.
32. Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis - PubMed [Internet]. [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295210/>
33. Wang H, Cui B, Li Q, Ding X, Li P, Zhang T, et al. The Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Crohn's Disease: Findings

from A Long-Term Study. *Adv Ther.* noviembre de 2018;35(11):1935-44.

34. 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.* mayo de 2020;13(3):760-9.

35. Zeng L, Deng Y, Yang K, Chen J, He Q, Chen H. Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation for autoimmune diseases and autoinflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2022;13:944387.

36. Wei ZJ, Dong HB, Ren YT, Jiang B. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for the induction of remission in active ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Transl Med.* julio de 2022;10(14):802-802.

37. Ser HL, Letchumanan V, Goh BH, Wong SH, Lee LH. The Use of Fecal Microbiome Transplant in Treating Human Diseases: Too Early for Poop? *Front Microbiol* [Internet]. 2021 [citado

10 de enero de 2023];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.519836>

38. Gil LCS, Domínguez LR. APLICACIONES TERAPÉUTICAS DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL.

39. Ooijevaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, Kuijper EJ, Keller JJ. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Annu Rev Med.* 2019;70(1):335-51.

40. El papel crucial de la microbiota intestinal en medicina interna: Avances y perspectivas terapéuticas | Dominio de las Ciencias [Internet]. [citado 14 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/3759>

41. Hoyos Sanmartín LG. Trasplante de microbiota fecal en los seres humanos. noviembre de 2023 [citado 14 de agosto de 2024]; Disponible en: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/21856>

ANEXOS

Tabla 1. Desglose de materiales y recursos económicos invertidos

	CANTIDAD	VALOR UNITARIO	VALOR TOTAL
Oficios	5	\$5	\$25
Computador	1	\$800	\$800
Plan de internet	1	\$20	\$20
TOTAL			\$845

Elaborado por: Autora

Tabla 2. Cronograma de actividades.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES PARA TRABAJOS DE TITULACIÓN												
ACTIVIDADES	MESES											
	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DECEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE
1. Elaboración del protocolo de trabajo de titulación	X	X										
4. Aprobación del protocolo de trabajo de titulación			X									
5. Certificación del CEI del Desarrollo de la investigación del trabajo de titulación			X	X								
7. Descripción de datos					X	X	X					
8. Análisis de datos							X	X				
9. Presentación de resultados								X				
10. Redacción del informe final									X	X	X	
11. Aprobación del informe final del trabajo de titulación												X

Elaborado por: Autora.

Tabla 3. Porcentaje de valoración de la eficacia con los resultados de los ensayos clínicos según las escalas clínicas aplicadas.

	ESTUDIOS	ESCALA	PACIENTES CON TMF	EFICACIA / RESULTADO PRIMARIO (EC)	EFICACIA / RESULTADO PRIMARIO (CU)
1.	Costello, Samuel P.; Hughes, Patrick A.; et al. 2019	MAYO SCORE	73	-	32%

2.	Fang, Haiming; Fu, Lian; Li, Xuejun; Lu, Chunxia; et al. 2021	MAYO SCORE	20	-	90%
3.	Huang, Taobi; Xu, Jinlan; Wang, Maoying; Pu, Ke; Li, Longquan; et al. 2022	MAYO SCORE	140	-	28%
4.	Sood, Ajit; Mahajan, Ramit; Singh, Arshdeep; et al. 2019	MAYO SCORE	31	-	87.1%
5.	Mahajan, Ramit; Midha, Vandana; Mehta, Varun; et al. 2018	MAYO SCORE	78	-	86,4%
6.	Seth, Avnish Kumar; Jain, Priti. 2022	MAYO SCORE	27	-	48%
7.	Zou, Manli; Jie, Zhuye; Cui, Bota; Wang, Honggang; Feng, Qiang; et al. 2020	MAYO SCORE	15	75%	72.72%
8.	Tkach, Sergii; Dorofeyev, Andrii; Kuzenko, Iurii; 2022	MAYO SCORE	53	-	84,6%
9.	Tian, Yan; Zhou, Yan; Huang, Sisi; Li, Jun; et al. 2019	MAYO SCORE	20	-	54%
TOTAL					56.41
10.	Wang, Honggang; Cui, Bota; Li, Qianqian; Ding, Xiao; Li, Pan; et al.2018	HBI SCORE	139	45%	-
11.	Xiang, Liyuan; Ding, Xiao; Li, Qianqian; Wu, Xia; et al.2020	HBI SCORE	174	72,7%	
TOTAL					58.58

Elaborado por: Autora

Tabla 4. Porcentaje de valoración de la eficacia del TMF con los resultados de los estudios con otras escalas de valoración.

OTRAS ESCALAS DE VALORACION DE EFICACIA DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EN EL EII					
12.	Fang, Haiming; Fu, Lian; Wang, Jiajia. 2018	REVIEW MANAGER	459	30%	22%
13.	Tan, Xi-Yue; Xie, Yu-Jia; Liu, Xing-Long; Li, Xin-Yun; Jia, Bo. 2022	REVIEW MANAGER	79	-	45,9%
14.	Goyal, Alka; Yeh, Andrew; Bush, Brian R.; Firek, Brian A.2018	NO ESPECIFICADO	21	65%	22%
15.	Pai, Nikhil; Popov, Jelena; Hill, Lee; Hartung, Emily. 2021	PUCAI SCORE	12	-	50%
16.	Caldeira, Luciane de Fátima; Borba, Helena H.; Tonin, Fernanda S.; Wiens, Astrid; 2020	REVIEW MANAGER	32	57.9	54.6
CU: COLITIS ULCEROSA EC: ENFERMEDAD DE CROHN EII: ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL FMT, TMF: TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL					

Elaborado por: Autora

Tabla 5. Índice de actividad de la Clínica Mayo para la gravedad de la colitis ulcerosa

Variable	Puntuación
1. Frecuencia defecatoria	
Normal	0
1-2 dep/día más de lo habitual	1
3-4 dep/día más de lo habitual	2
> 4 dep/día más de lo habitual	3
2. Sangrado Rectal	
Ninguno	0
Hilos hemáticos en menos de la mitad de las deposiciones	1
Sangrado visible en la mayoría de las deposiciones	2
Rectorragia sin heces	3
3. Apariencia endoscópica de la mucosa	
Normal	0
Enfermedad leve	1
Enfermedad moderada	2
Enfermedad grave	3
4. Valoración médica	
Normal	0
Leve	1
Moderado	2
Grave	3
Remisión: UCDAI < 2	
Enfermedad grave: UCDAI > 9	

Gastroenterol. latinoam 2013; Vol 24, Nº 2: 85-90

Tabla 6. Escala Harvey-Bradshaw Index (HBI) O Simplex Index of Crohn'S Disease Activity

HARVEY-BRADSHAW INDEX O SIMPLEX INDEX OF CROHN'S DISEASE ACTIVITY
(Rango: desde 0-19 + el número de deposiciones)
<ul style="list-style-type: none"> • Bienestar general (0 = muy bueno; 1= levemente por debajo del promedio; 2 = malo; 3 = muy malo; 4 = pésimo). • Dolor abdominal (0 = ninguno; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = severo). • Número de deposiciones líquidas por día • Masa abdominal (0 = ninguna; 1 = dudosa; 2 = definida; 3 = dolorosa). • Complicaciones (1 punto cada una); artralgia, uveítis, eritema nodoso, aftas, pioderma, gangrenoso, fisura anal, nueva fistula, absceso.
<p>Crterios más usuales: Actividad clínica ≥ 5. Enfermedad moderada a severa ≥ 7. (Algunos autores consideran ≥ 8). Actividad severa ≥ 16. Remisión ≤ 4. Respuesta: descenso del HBI ≥ 3.</p>

Gastroenterol. latinoam 2013; Vol 24, N° 2: 85-90

Tabla 7. Vías de Administración y Microbiota utilizada para el Trasplante de Microbiota fecal.

ESTUDIO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	MICROBIOTA
Costello, Samuel P.; Hughes, Patrick A.; et al. 2019	Colonoscopia	Las 10 bacterias y la arquea Methanobrevibacter smithii cuya mayor abundancia se asoció en las semanas 4 y 8 fueron todas anaeróbicas, a los 12 meses, hubo variabilidad. El aumento de la abundancia de especies de Anaerofilum pentosovorans y Bacteroides coprophilus se asoció fuertemente con la mejora de la enfermedad después de dFMT
Fang, Haiming; Fu, Lian; Li, Xuejun; Lu, Chunxia; et al. 2021	Colonoscopia.	Los filos Bacteroidetes, Firmicutes y Proteobacteria eran bacterias dominantes en la microbiota fecal de DS y pacientes activos con CU. La abundancia relativa de Bacteroidetes disminuyó y la de Proteobacteria aumentó en pacientes con CU activa. Firmicutes no mostró cambios significativos entre los DS y los pacientes CU activa. En comparación con los DS, los pacientes con CU activa mostraron una mayor proporción de Firmicutes y Bacteroidetes.
Huang, Taobi; Xu, Jinlan; Wang, Maoying; Pu, Ke; Li, Longquan; et al. 2022	N/R	N/R
Sood, Ajit; Mahajan, Ramit; Singh, Arshdeep; et al. 2019	Colonoscopia	N/R

Mahajan, Ramit; Midha, Vandana; Mehta, Varun; et al. 2018	Colonoscopia	N/R
Seth, Avnish Kumar; Jain, Priti. 2022	Colonoscopia	N/R
Zou, Manli; Jie, Zhuye; Cui, Bota; Wang, Honggang; Feng, Qiang; et al. 2020	Gastroscopia.	Streptococcus anginosus, Bacteroides plebeius, Clostridium bolteae, Streptococcus thermophilus y X. Ruminococcus gnavus fueron las cinco especies principales en el modelo de clasificación
Tkach, Sergii; Dorofeyev, Andrii; Kuzenko, Iurii; 2022	Colonoscopia.	Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes y Faecalibacterium (F) prausnitzii, así como cebadores universales.
Tian, Yan; Zhou, Yan; Huang, Sisi; Li, Jun; et al. 2019	Gastroscopia	A nivel de filo, todas las muestras estuvieron dominadas por Bacteroidetes, Firmicutes y Proteobacteria, que representaron totalmente el 98,9% de las lecturas de secuencia, en proporciones más bajas incluyeron Actinobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia.
Wang, Honggang; Cui, Bota; Li, Qianqian; Ding, Xiao; Li, Pan; et al.2018	Tubo nasoyeyunal o una infusión gastroscopia bajo anestesia.	N/R
Xiang, Liyuan; Ding, Xiao; Li, Qianqian; Wu, Xia; et al.2020	Gastroscopia	N/R
Fang, Haiming; Fu, Lian; Wang, Jiajia. 2018	Tracto gastrointestinal superior (tubo nasogástrico/nasoyeyunal o infusión duodenal endoscópica) tracto gastrointestinal inferior (enema, colonoscopia o tubo rectal), y por ambas vías en 57 pacientes	El donante con un enriquecimiento microbiano significativo para la familia Lachnospiraceae y los géneros Ruminococcus se asoció con FMT exitoso.
Tan, Xi-Yue; Xie, Yu-Jia; Liu, Xing-Long; Li, Xin-Yun; Jia, Bo. 2022	Tracto intestinal superior e inferior	N/R
Goyal, Alka; Yeh, Andrew; Bush, Brian R.; Firek, Brian A.2018	Endoscopia superior.	familias Lachnospiraceae (P = 0.02), Rikenellaceae (P = 0.0004), Porphyromonadaceae (P = 0.02) y Verrucomicrobiaceae (P = 0.002) y de los géneros Blautia (P = 0.005), Coprococcus (P = 0.001), Ruminococcus (P = 0.0001), Akkermansia (P = 0.0002), Parabacteroides (P = 0.04) y el orden Clostridiales (P = 0.0002)
Pai, Nikhil; Popov, Jelena; Hill, Lee; Hartung, Emily. 2021	Enema: volumen consistente de 150 mL/FMT (50 g de heces, 107 unidades formadoras de colonias/mL) más de 12 infusiones a todos los pacientes.	Varios taxones bacterianos se asociaron con el logro del resultado clínico, incluyendo Alistipes spp y Escherichia spp
Caldeira, Luciane de Fátima; Borba, Helena H.; Tonin, Fernanda S.; Wiens, Astrid; 2020	Cápsulas.	N/R

N/R: No reporta

Elaborado por: Autora.



Universidad
Católica
de Cuenca

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

CÓDIGO: F – DB – 30
VERSION: 01
FECHA: 2021-04-15
Página 1 de 1

Yo, **Nadya Lizbeth Zapata Franco** portador de la cédula de ciudadanía N° **0706584828**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Eficacia del trasplante de microbiota fecal como tratamiento en la enfermedad Inflamatoria intestinal. Revisión sistemática”**, de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 07 de octubre del 2024



NADYA LIZBETH
ZAPATA FRANCO

Nadya Lizbeth Zapata Franco.

Ci: 0706584828